

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966

POUR LE

N° 997

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

KLEINKNECHT Dieter

Né le 28 avril 1933 à Charlottenburg (Allemagne)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES FORMES RENALES MAJEURES

DE LA PERIARTERITE NOUEUSE

A propos de 25 observations anatomo-cliniques.

Président : M. HAMBURGER, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYSSOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A ma famille

A mes amis et collègues



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549020_0015

A mon Maître

Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER

Professeur de la Clinique des Maladies Métaboliques

Médecin de l'Hôpital Necker

Qui a bien voulu me confier le sujet
de cette thèse et en accepter la présidence.

En témoignage de ma reconnaissance et de
mon respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Henry DUCROT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et constamment aidé dans son élaboration.

Avec toute mon amicale gratitude.

A Mademoiselle le Dr.H. de MONTERA
et à Monsieur le Dr.J.M.WATCHI

sans lesquels ce travail n'aurait pu se
faire.

Très amicale reconnaissance.

A Monsieur le Pr.Agrégé J.CROSNIER
Monsieur le Pr.Agrégé J.Ph.MERY
Monsieur le Pr.Agrégé B.ANTOINE
Monsieur le Pr.Agrégé J.L. FUNCK-BRENTANO
Monsieur le Dr.J.DORMONT

Médecins des Hôpitaux de Paris

Pour l'enseignement et les affectueux
conseils qu'ils ont su me donner.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Externat

Monsieur le Pr.J.GOSSET

Monsieur le Pr.R.KOURILSKY

Monsieur le Pr.L.JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Pr.J.HAMEURGER

Monsieur le Pr.J.CAROLI

Internat

Monsieur le Pr.M.CONTE

Monsieur le Pr.M.LAMOTTE

Monsieur le Pr.A.DOMART

Monsieur le Pr.J.HAMBURGER

Monsieur le Pr.J.BERNARD

Monsieur le Pr.M.DEROT

Monsieur le Pr.G.RICHET

Médecins des Hôpitaux de Paris

A Madame le Pr.Agrégé S.LAMOTTE-BARRILLON

Monsieur le Pr.Agrégé P.FOUET

Monsieur le Pr.Agrégé J.HAZARD

Monsieur le Pr.Agrégé M.GENTILINI

Monsieur le Pr.Agrégé M.SELIGMANN

Monsieur le Pr.Agrégé M.BOIRON

Médecins des Hôpitaux de Paris

En remerciement de l'enseignement qu'ils
m'ont prodigué.

P L A N

	pages
Introduction	1
I - <u>Etude clinique</u>	
A - Séméiologie d'ensemble de l'atteinte rénale au cours de la périartérite noueuse (P.A.N.).	4
1) Circonstances de découverte	4
2) Allure évolutive de la néphropathie	4
a) glomérulo-néphrite sévère et progressive	4
b) néphropathie avec anurie immédiate	8
c) glomérulo-néphrite chronique	8
d) hypertension artérielle maligne	10
B - Signes extra-rénaux	10
1) cliniques	10
2) biologiques	12
II - <u>Etude anatomique</u>	14
A - Examen macroscopique	14
B - Examen en microscopie optique	14
1) Les lésions artérielles	14
2) Les lésions glomérulaires	18
a) rétraction hyaline	18
b) prolifération épithéliale	22
3) Les lésions rénales associées	23
a) atteinte tubulo-interstitielle	23
b) nécrose papillaire	23
c) amyloïdose	23
4) Corrélations entre le stade de l'atteinte artérielle et les lésions des glomérules.	24

	pages
5) Corrélations entre le calibre de l'artère atteinte et les lésions des glomérules.	27
C - Etude ultra microscopique	27
III - <u>Discussion</u>	30
A - des aspects cliniques	30
B - des aspects histologiques	33
1) les lésions artérielles	33
2) les lésions glomérulaires	34
3) les lésions associées	37
4) les corrélations histologiques	39
5) les corrélations anatomo-cliniques.	41
IV - <u>Diagnostic</u>	45
V - <u>Rapports avec :</u>	47
1) l'Hypertension artérielle	48
2) L'hypersensibilité	50
3) L'infection bactérienne.	58
VI - <u>Traitement des formes rénales de la P.A.N.</u>	58
Conclusions	60
Observations	63
Bibliographie	84

INTRODUCTION

La première description précise de la P.A.N., avec mention d'une atteinte rénale, due à Kussmaul et Maier, est maintenant centenaire (87). Plus d'un demi-siècle après, d'importantes revues de la littérature confirment que le rein est l'organe le plus souvent lésé dans cette affection : 73 % (Gruber, 1925) (60) à 87 % des P.A.N. (Harris et coll., 1939) (67) ; 72 % sur 607 sujets rassemblés par Mowbray en 1954 (110); 88 % des 1720 cas colligés en 1961 (93).

Tout se réduit parfois à une protéinurie *, isolée ou associée à une hématurie. Souvent l'insuffisance rénale domine la scène, **, et précipite l'évolution de la maladie, dont elle serait une des principales causes de mortalité ***.

L'analyse anatomique a permis de reconnaître 2 types élémentaires bien distincts d'atteinte rénale :

1) L'un est constitué par des lésions artérielles spécifiques, analogues à celles que l'on rencontre dans d'autres organes : Kussmaul et Maier, déjà frappés par la disposition nodulaire de ces lésions et l'importance du granulome péri-vasculaire, créent le terme de "périarteritis nodosa"; Gruber (60) insiste, le premier, sur la nécrose fibrinoïde de la média artérielle, trait caractéristique principal de la maladie; Arkin (4) en 1930, précise les différents stades évolutifs de ces lésions et leur variabilité selon le calibre du vaisseau atteint; en France, ces lésions ont été reprises et précisées par Mme R.Habib (62).

2) L'autre type concerne les lésions parenchymateuses, principalement glomérulaires : leur nature, les conditions de leur survenue, leurs rapports avec les lésions artérielles, leur expression clinique même posent de difficiles problèmes.

* 71 % (102) et 64 % des P.A.N. (110)

** La fréquence d'une insuffisance rénale notable, au cours de la P.A.N. est diversément appréciée : de 27 % (102,110) à 67 % (123) et 73 % des cas (85)

*** 1/3 des sujets de Ralston sont morts de coma urémique (123).

Il faut attendre 1948 pour que 2 groupes d'atteinte rénale soient reconnus, grâce à Davson, Ball et Platt (38) :

a) Une forme "macroscopique", où l'existence d'anévrysmes des artères viscérales de gros calibre permettrait de la reconnaître à l'oeil nu; les lésions artérielles sont surtout chroniques, il n'y a pas de prolifération de l'épithélium glomérulaire.

b) Une forme "microscopique", sur laquelle sont revenus Wainwright et Davson (167), où des lésions vasculaires aiguës, touchant les petites artères, s'associent à une glomérulo-néphrite proliférative et nécrosante. Celle-ci est distinguée d'autres types de glomérulopathies, où manquent les lésions artérielles généralisées, et de la néphroangiosclérose maligne, souvent confondue auparavant avec la P.A.N.. En même temps, des corrélations anatomo-cliniques sont ébauchées.

Peu de retouches ont été apportées à ce schéma qui reste un canevas de base pour la compréhension des faits observés.

Il faut avouer que les descriptions ultérieures ont été plus souvent source de confusion que de clarté. De nombreux auteurs utilisent en effet une classification personnelle, basée sur l'histologie, la clinique ou l'étiologie, ou même sur l'extrapolation de données expérimentales : ainsi, Knowles, Zeek et Blankenhorn (1953) proposent de grouper les formes "microscopiques" dans un cadre nosologique distinct de la P.A.N. et de les nommer "angéites d'hypersensibilité", après avoir remarqué qu'elles succèdent parfois à l'administration de médicaments variés (85); la présence ou l'absence d'atteinte artérielle pulmonaire paraît à Rose et Spencer (1957) un caractère suffisamment constant pour en faire deux entités séparées (137).

De plus, on s'aperçoit que des lésions artérielles nécrosantes et diffuses peuvent se rencontrer, non seulement dans la P.A.N., mais dans bien d'autres maladies apparentées, telle l'angéite granulomateuse diffuse de Churg (28), le syndrome de Wegener (168) et de Cogan (30), l'artérite temporale (32) et même la plupart des maladies du "collagène" : lupus érythémateux (6,109), dermatomyosite (62,20), sclérodermie (107), R.A.A. (56) et polyarthrite rhumatoïde (143, 1, 24, 29), soit spontanément, soit peut-être à la suite d'un traitement corticoïde (80,152,109). Toutes ces affections ont été réunies, à la suite de Zeek (179, 180), sous le vocable

"d'angéites nécrosantes". *

Nous avons repris l'étude de 25 cas de P.A.N. observés dans le service du Professeur Jean Hamburger, à l'hôpital Necker, au cours des dix dernières années; la spécialisation de ce service explique la prépondérance des symptômes rénaux. Vingt-deux de ces cas ont fait l'objet d'un examen anatomique complet; trois fois le diagnostic a été porté sur des données de la biopsie rénale.

Chez tous les sujets, nous n'avons affirmé la P.A.N. que si les lésions artérielles caractéristiques de la maladie étaient présentes.

Seront envisagés successivement :

- 1) la séméiologie rénale et les signes extra-rénaux associés;
- 2) les lésions anatomiques rénales et les corrélations observées entre les atteintes artérielles et glomérulaires;
- 3) les limites nosologiques des cas étudiés que l'on confrontera avec les données de la littérature; les corrélations anatomo-cliniques possibles;
- 4) le diagnostic de la P.A.N.
- 5) ses rapports possibles avec l'hypertension artérielle, l'hypersensibilité et l'infection bactérienne;
- 6) le traitement des formes rénales de la P.A.N.

I - ETUDE CLINIQUE

Aucune prédominance de sexe n'a été observée : 13 sujets masculins pour 12 du sexe féminin. L'âge moyen est cependant plus bas chez l'homme (40 ans) que chez la femme (56 ans), avec des extrêmes variant entre 7 et 11 ans (tableau I).

* - Une angéite nécrosante a déjà été constatée dans bien d'autres affections "générales" : syndrome de Sjögren (61,111,54); fièvre méditerranéenne familiale (14,43); fibrose rétropéritonéale (125); dysprotéinémies : myélome multiple (149), macroglobulinémie (156), cryoglobulinémie (163,104).

A - Sémiologie rénale

Elle est malaisée à définir, tant les aspects cliniques rencontrés sont multiples.

- 1) L'insuffisance rénale se manifeste dans des circonstances variables.
(Tableau II).

a) Elle peut apparaître chez un sujet déjà porteur d'un passé pathologique. Tantôt, elle est précédée d'une symptomatologie plus ou moins évocatrice de maladie de Kussmaul : cachexie fébrile avec pancréatite aiguë, neuropathie périphérique, polyarthralgies, purpura récidivant (5 cas). Tantôt, il s'agit d'une hypertension artérielle connue depuis plusieurs années, sans caractères particuliers de gravité, qui vire subitement à la malignité (2 cas). Deux fois préexistait une néphropathie chronique ancienne d'allure interstitielle d'abord sans insuffisance rénale puis s'aggravant brusquement; enfin une jeune femme était atteinte depuis un an d'une staphylococcie cutanée tenace (Tableau III).

b) Le plus souvent, les symptômes rénaux se sont installés chez un sujet jusque là apparemment bien portant (14 cas). Il n'est pas rare cependant que, dans les jours ou les semaines qui précèdent, l'on remarque l'existence d'une infection aiguë, notamment des voies respiratoires ou de la sphère oto-rhino-laryngologique (Tableau XXVII).

- 2) L'allure évolutive de la néphropathie :

a) elle se traduit souvent par une néphropathie glomérulaire sévère et rapidement progressive (11 cas); celle-ci peut prendre tous les traits d'une glomérulo-néphrite maligne (65,151).

La diurèse est d'abord conservée ou peu diminuée. La concentration uréique urinaire n'est pas effondrée; elle reste égale ou supérieure à 10 g/l. La protéinurie est modérée, comprise entre 1 et 2 mg/mn, et dépasse rarement ce chiffre. Un syndrome néphrotique franc n'a été trouvé que dans 2 cas; encore l'un d'entre eux correspondait-il à des lésions rénales d'amylose et de P.A.N. Une forte hématurie microscopique, de l'ordre de plusieurs centaines de mille d'hématies par minute est fréquente; parfois cette hématurie est macroscopique. 5 fois sur 6, la présence d'une hématurie macroscopique était accompagnée, ou immédiatement précédée, de vives douleurs lombaires

Tableau I - Répartition des cas en fonction de l'âge et du sexe (25 cas).

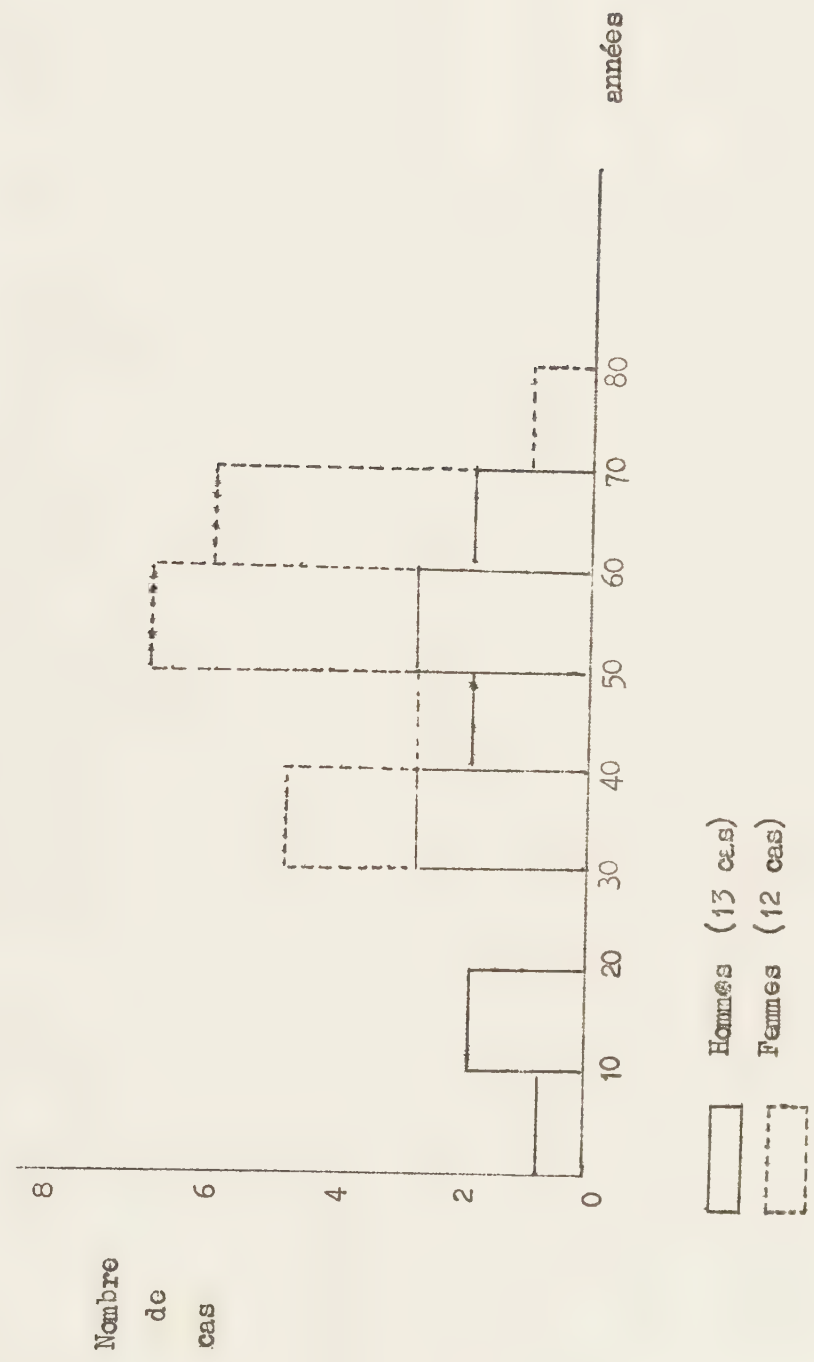
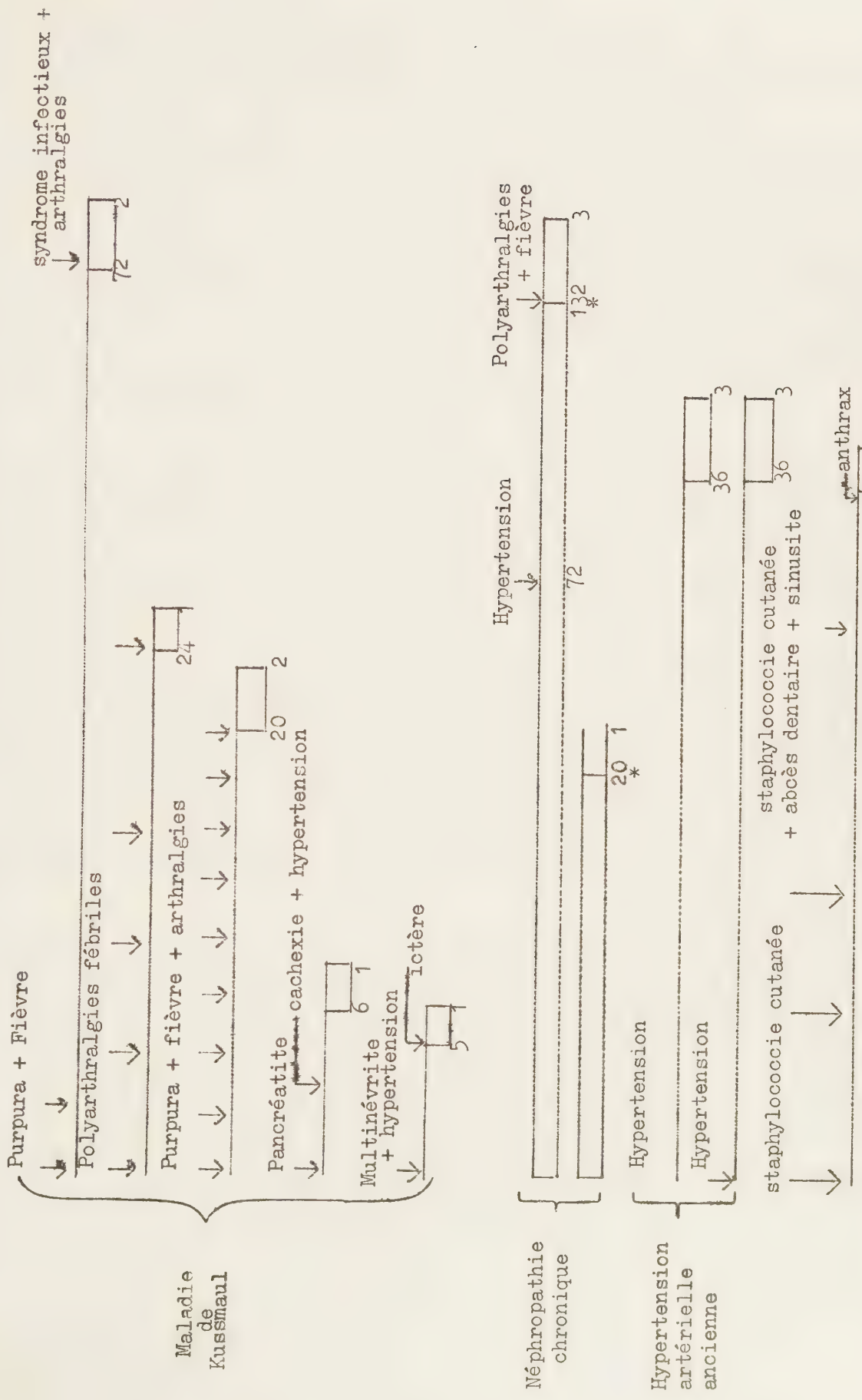


Tableau II - Caractères cliniques de l'insuffisance rénale (24 cas).

Type évolutif de la néphropathie	Conditions d'apparition de l'insuffisance rénale					Total
	Signes extra- rénaux de maladie de Kussmaul	Hypertension artérielle ancienne	Néphropathie chronique sans insuf- fisance rénale	Staphyloco- cie cutanée	Sans symptômes antérieurs	
Anurie immédiate	3	1	1		4	9
Glomérulo-néphrite sévère et progressive	1			1	9	11
Glomérulo-néphrite chronique			1		1 (*)	2
Hypertension artérielle maligne	1	1				2
Total	5	2	2	1	14	24

(*) sujet non déjodé

TABEAU III - Durée d'évolution (en mois) des formes où l'insuffisance rénale a été précédée de symptômes rénaux ou extra-rénaux. (10 cas).



* Aggravation de la néphropathie

Duration of evolution of the nephropathy from its discovery

uni ou bilatérales; celles-ci n'ont été notées que 2 fois quand l'hématurie restait microscopique. L'azotémie est rarement très élevée à ce stade.

Assez souvent, ces formes évoluent, en quelques semaines ou quelques mois, vers une anurie terminale; le délai moyen a été de 80 jours dans notre série. Mais une telle éventualité n'est pas, semble-t-il, la plus fréquente (tableau IV). Il n'est pas rare qu'on assiste, même après une phase oligo-anurique sévère, ayant nécessité plusieurs séances d'épuration par le rein artificiel, à une reprise de la diurèse et à une amélioration de l'insuffisance rénale. Le décès est souvent dû ultérieurement à une complication extra-rénale de la maladie (tableau VII); les observations n° 20 et 21 sont caractéristiques à cet égard.

b) Deuxième possibilité : il s'agit d'une néphropathie révélée par une oligo-anurie, où les caractères propres de l'atteinte glomérulaire ne se dégagent pas avec précision (9 cas). Il est parfois difficile de la distinguer de la forme précédente, en raison de l'arrivée tardive dans un centre spécialisé et du manque d'informations antérieures.

4 fois, l'anurie paraissait primitive, à tel point que l'enquête étiologique a comporté un cathétérisme urétéral bilatéral pour éliminer un obstacle des voies excrétrices. Le diagnostic a toujours été méconnu avant l'examen anatomic; il n'a été affirmé que sur les données de la biopsie rénale (1 fois), ou à l'autopsie.

Dans tous les cas, l'oligo-anurie, une fois installée, évolue rapidement vers la mort (délai moyen : 60 jours).

c) Deux fois, après un épisode simulant une glomérulo-néphrite aiguë anurique, la diurèse s'est accrue progressivement, et l'azotémie est descendue au-dessous de 1 g/l, permettant la reprise d'une vie normale. L'évolution a été ensuite celle d'une glomérulo-néphrite chronique. La mort est survenue, dans un cas, au terme de 18 mois de maladie, et était en relation avec une complication extra-rénale; dans l'autre cas, l'évolution rénale a été singulièrement prolongée puisque, 4 ans après l'accident aigu, les fonctions rénales restent peu altérées, bien qu'une sévère hypertension artérielle soit très préoccupante pour l'avenir immédiat.

Tableau IV - Evolution de la diurèse dans 15 formes non amuriques d'embliée.

Avec amurie terminale	Sans amurie terminale (diurèse > 500 ml)
TOTAL	
7	8
Glomérulonéphrites sévères	
5	6
Glomérulonéphrites chroniques	
1	1 (*)
Hypertensions artérielles malignes	
1	1

(*) sujet non décédé

d) Deux fois, enfin, l'évolution terminale a été celle d'une hypertension artérielle maligne; ces sujets avaient déjà, depuis plusieurs années, des signes d'atteinte vasculaire lorsqu'est apparue une insuffisance rénale rapidement progressive.

En résumé, les formes rénales majeures de la P.A.N. peuvent se traduire par :

- une glomérulo-néphrite sévère et progressive à diurèse initialement conservée, mais à évolution rapidement mortelle;
- une néphropathie avec anurie immédiate et définitive;
- une néphropathie avec anurie spontanément réversible, l'évolution ultérieure étant celle d'une glomérulo-néphrite chronique;
- une néphropathie avec anurie signant l'évolution terminale d'une hypertension artérielle maligne.

Comme on le voit, les caractères cliniques de ces néphropathies n'ont aucune spécificité; ils ne peuvent à eux seuls permettre le diagnostic de P.A.N. C'est dire le soin avec lequel une symptomatologie extra-rénale devra être recherchée.

B - Les signes extra-rénaux

Toujours présents, leur groupement peut être suffisamment riche et éloquent pour faire rattacher une néphropathie à une maladie de Kussmaul, avec une très forte présomption.

1) Dans notre série, le signe clinique le plus souvent associé a été la fièvre (tableau V); elle est volontiers intermittente, peu élevée, mais peut prendre tous les types; elle peut disparaître quand l'insuffisance rénale est sévère. Les arthralgies et les myalgies manquent rarement, et ont souvent attiré l'attention dans un contexte fébrile et cachectisant. L'amaigrissement est fréquent, vite considérable quand l'évolution s'étale sur plusieurs mois, et avant même que n'apparaissent les symptômes rénaux.

L'hypertension artérielle n'était présente que dans la moitié des cas, mais deux fois seulement, elle précédait sans conteste l'atteinte rénale; ailleurs, sa découverte a coïncidé avec celle de la néphropathie, ou n'a été que terminale. Elle reste souvent modérée, sans altérations ophtalmoscopiques sensibles, même peu avant la mort. Lorsque des oedèmes des membres inférieurs, voire une anasarque, sont constatés, ils paraissent souvent liés à une défaillance ventriculaire ou à une

Tableau V - Fréquence des signes cliniques extra-rénaux (24 cas).

En pourcentage (%)	Par rapport au nombre total de cas	
100	Total	24
79	Fièvre	19
62	Arthralgies	15
54	Amalgissement	13
50	Hypertension artérielle	12
46	Oedèmes	11
42	Myalgies	10
42	Douleurs abdominales	10
29	Hépatomégalie	7
25	Purpura	6
25	Signes neurologiques	6
21	Insuffisance cardiaque	5
17	Rétinite dysorique	4
12	Asthme	3
8	Nodules sous-cutanés	2
4	Splénomégalie	1

surcharge hydro-saline, et peut-être favorisés par une hypoalbuminémie, indépendamment d'un syndrome néphrotique associé.

D'autres signes, considérés comme particulièrement suggestifs, n'ont été que rarement notés : purpura diffus ou localisé, souvent récidivant (6 cas), rétinite dysorhique (4 cas); des nodules sous-cutanés n'ont été palpés et biopsiés que 2 fois, mais l'histologie n'a été formelle que dans un seul cas.

Les signes neurologiques se sont traduits par une multinévrite, des crises convulsives, des troubles psychiques ou un coma; la présence d'accidents centraux a été de fâcheux pronostic et a paru, 3 fois sur 4, être responsable du décès.

2) Le tableau biologique est d'un moindre secours (tableau VI).

L'anémie n'est nullement spécifique et ne paraît ni plus ni moins fréquente que dans d'autres insuffisances rénales. 7 fois, une éosinophilie comprise entre 6 et 11 % a été notée, à une ou plusieurs reprises; elle est moins modeste qu'il n'y paraît, si l'on tient compte de l'hyperleucocytose et de la polymucléose neutrophile habituelles : 7 fois sur 8, le chiffre des éosinophiles sanguins excède 1000/mm³; cependant, dans 3 cas, l'administration concomitante de pénicilline n'élimine pas une origine médicamenteuse possible. 3 fois seulement, il existait une thrombopénie modérée; mais, même si le chiffre des plaquettes est normal, on trouve assez souvent des troubles de l'hémostase, avec allongement du temps de saignement, signe du lacet, diminution des tests d'activité plaquettaire, comme il a été signalé dans bon nombre de néphropathies (91), principalement glomérulaires (86). Une élévation des γ -globulines sériques, supérieure à 15 g/l, n'est rencontrée que dans moins de la moitié des cas. Une forte élévation de la vitesse de sédimentation globulaire est une constatation banale.

Au total, les signes d'accompagnement ont été suffisamment nombreux pour avoir suggéré fortement une P.A.N. dans 10 observations. Ailleurs, le diagnostic a longtemps erré; celui qui a été le plus fréquemment porté est celui de purpura rhumatoïde quand dominant les arthralgies, les douleurs abdominales, et le purpura cutané. Les autres hypothèses évoquées ont été : une amylose rénale en raison d'un syndrome néphrotique plus ou moins franc, et de l'absence de signes vasculaires (2 cas); une maladie d'Osler, quand coexiste une cardiopathie (2 cas); une néphropathie interstitielle aiguë hématogène (2 cas); ou encore une glomérulo-néphrite aiguë post-angineuse (1 cas).

Tableau VI - Fréquence des signes biologiques.

	Par rapport au nombre de cas étudiés	En pourcentage %
Eosinophilie		
$\geq 6 \%$	7/24	29
$\geq 600/\text{mm}^3$	8/24	33
Thrombopénie		
$< 150.000/\text{mm}^3$	3/16	19
Hyper-gamma globulinémie		
$> 15 \text{ g/l}$	8/19	42

La cause immédiate de la mort a été due, le plus souvent, à une complication extra-rénale (tableau VII), notamment cardio-respiratoire ou neurologique. 6 sujets sont décédés dans des circonstances imprécises, alors que l'insuffisance rénale était majeure.

II - ETUDE ANATOMIQUE

A - Aspects macroscopiques

Une autopsie complète a été possible dans 21 cas.

Les reins ont souvent un aspect congestif, leur surface est lisse, parfois bosselée; ils se décapsulent aisément. En général, la corticale se différencie bien et est parfois le siège d'un fin piqueté hémorragique. Une thrombose d'une grosse artère a été trouvée 3 fois; elle concernait soit le tronc de l'artère rénale, et était alors responsable d'un infarctus rénal total, soit les branches de division de cette artère, avec des plages d'infarctus focal du parenchyme (tableau VIII).

Les autres constatations autopsiques sont consignées dans le tableau IX; elles ont souvent permis de découvrir ou d'affirmer les causes du décès.

Nous n'avons jamais remarqué d'anévrismes nodulaires visibles sur le trajet des artères viscérales.

B - Aspects histologiques en microscopie optique

Les lésions rénales de la P.A.N. intéressent surtout les artères et les glomérules.

1) Les lésions artérielles

Elles caractérisent la maladie. Leur évolution, bien connue, se fait en 3 stades (62), que nous nous contenterons de rappeler : aigu, intermédiaire ou de "réparation", et chronique ou "cicatriciel".

Dans tous nos cas ayant comporté une autopsie, on les rencontre non seulement dans le rein, mais dans d'autres tissus ou organes, par ordre de fréquence :

Tableau VII - Causes immédiates de la mort (24 cas) *

Oedème aigu du poumon	6 cas
Insuffisance ventriculaire (dont 3 cas d'infarctus du myocarde)	4 cas
Troubles neurologiques centraux (dont 2 cas d'hémorragie cérébrale)	5 cas
Collapsus brutal	4 cas
Hémorragie digestive	1 cas
Rupture spontanée de la rate	1 cas
Circonstances indéterminées (mais insuffisance rénale majeure)	6 cas

* Trois fois, deux facteurs étiologiques ont paru être responsables du décès, sans qu'il ait été possible de les dissocier.

Tableau VIII - Détail des constatations macroscopiques rénales (sur 21 cas autopsiés).

N° obs.	Poids des reins (g)		ASPECT DES REINS			
	Droit	Gauche	Capcule	Aspect extérieur	Aspect à la coupe	Vaisseaux rénaux
1		Diminués de volume	N	Congestif	C et M mal différenciés	Athérome artériel
2	192	200	N	violacé avec piqueté blanchâtre	C violacée avec stries blanchâtres. Un infarctus récent à droite.	Thrombose de certaines artères arquées.
3	220	220	N	bosselé, pâle avec tâches violacées	Congestif	Epaississement de certaines artères arquées.
4	300	290	N	gris rosé avec piqueté violacé	C gris rosée, ponctuée de tâches purpuriques.	N
5	185	175	N	marbrures rosées	marbrures rosées C atrophique.	N
6	110	170	N	Congestif	C congestive, avec piqueté ou réticulation blanchâtre.	N
7	400	350	N	Congestif micro-kystes disséminés	C congestive, avec bandes blanc-grisâtres	N
8	230	210	N	Congestif	C blanchâtre, avec piqueté hémorragique	N
9	170	170	épaisse, adhérente	granité blanchâtre sur fond congestif	Congestif	Athérome artériel

10	150	140	épaisse adhérente	très pâle avec piqueté hémorragique	piqueté hémorragique C et M mal différenciées	N
11	125	145	N	N	C : piqueté hémorragique	N
12	60	280	N	Aspect malformatif des 2 reins.	Congestif et grenu C et M mal différenciées.	N
13	170	160	N	N	Micro-infarctus disséminés des 2 reins.	Thromboses multiples des artères intra- parenchymateuses.
14	160	160	N	très bosselé	Infarctus disséminés, plus nombreux à gauche	Thrombose de l'artère rénale gauche et des branches de l'artère rénale droite.
17	200	270	N	Congestif	C congestive - papilles jaunâtres	Athérome artériel
18	200	160	N	violacé, avec piqueté hémorragique	Congestif, avec thrombose de certains vaisseaux corticaux.	-
19	Diminué de volume		N	pâle	C pâle et atrophique	N
20	136	130	N	très pâle	pâle	N
21			N	violacé, avec taches hémorragiques	C et base des pyramides : stries hémorragiques.	N
23	180	180	N	pâle, avec dilatations veineuses, dures à la section	C atrophique, pâle, avec piqueté ou réticulation blanc- grisâtre.	N
24	Augmentés de volume		N	pâle, avec taches violacées	C très pâle, avec piqueté hémor- ragique. Pyramides congestives.	

Légendes : N - normal(e) (ou normal) ; C - corticale; M - médullaire.

Tableau IX - Principales constatations macroscopiques à l'autopsie
(21 cas).

Reins

Infarctus rénal	3
Thrombose d'une artère rénale	1
Thrombose des branches de l'artère rénale	3

Thorax

Epanchement pleural séro-fibrineux	6
" " hémorragique	1
Oedème pulmonaire	10
Infarctus pulmonaire	2
Infarctus du myocarde	4
Hypertrophie ventriculaire gauche	5
Péricardite séro-fibrineuse	5
" hémorragique	3

Abdomen

Hémopéritoine (rupture de rate)	1
Infarctus splénique	1
Nécrose pancréatique	2

Hémorragie cérébrale	2
----------------------	---

graisse péri-rénale ou péri-surrénale, organes génitaux, pancréas, rate, vessie, foie, prostate, muscle strié, coeur, tube digestif, surrénales (tableau X). Par contre, le poumon en est toujours indemne.

Dans le rein, elles atteignent surtout les petites artères, telles les interlobulaires, souvent les artères arquées, plus rarement les artères lobaires et interlobaires. Les artérioles glomérulaires sont plus inconstamment touchées (tableau XI et XII).

Dans certains cas, les artères sont frappées de lésions uniquement aiguës, nécrótiques, récentes, avec ou sans granulome inflammatoire (fig.1). Ailleurs, on observe des lésions correspondant aux 3 stades évolutifs schématisés de la maladie. Ces lésions ont souvent un caractère remarquablement segmentaire, n'atteignant par exemple que la partie distale des artères interlobulaires, alors que la partie proximale est indemne. Parfois, une artère arquée est totalement thrombosée, et le territoire qu'elle irrigue est le siège, soit d'un infarctus hémorragique, soit de lésions ischémiques, avec atrophie de tous les éléments du parenchyme, notamment des glomérules; nous y reviendrons.

Un épaississement fibreux de l'intima est souvent associé, s'étendant surtout aux artères de gros calibre, telles les intra-hilaires; il est parfois considérable mais nullement spécifique.

Les veines sont en règle normales; quelques unes sont obstruées par un thrombus récent ou en voie d'organisation. Les capillaires sont normaux, ou congestifs par foyers.

2) Les lésions glomérulaires observées correspondent à deux grands types, rarement associés chez le même malade : la rétraction hyaline et la prolifération cellulaire des glomérules, avec ou sans nécrose fibrinoïde.

a) La rétraction hyaline du glomérule (9 cas).

Elle est définie par le tassement du flocculus au pôle vasculaire; l'espace urinaire paraît agrandi et libre. La vitrée capsulaire est normale ou un peu épaissie. La majorité ou la totalité des flocculus comporte un épaississement plus ou moins diffus et régulier des parois capillaires par des dépôts hyalins sous-endothéliaux; les lumières des capillaires sont réduites ou effacées (fig.2).

Tableau X - Fréquence des lésions artérielles extra-rénales
(sur 22 autopsies).

Par rapport au nombre de cas étudiés	en pourcentage %	
13/13	Graisse	100
4/5	Utérus	80
5/7	Ovaires	70
12/19	Pancréas (1)	62
3/5	Testicule	60
11/21	Rate	52
8/19	Vessie	42
9/22	Foie	41
4/10	Prostate	40
4/11	Muscle strié (2)	35
1/3	Annexes	33
6/20	Coeur (1)	30
1/4	Estomac	25
1/4	Colon	25
1/5	Grêle	20
2/11	surré nales	18
0/18	Poumons	0
0/6	Ganglions	0
0/3	Thyroïde	0
0/3	Oesophage	0
0/2	Hypophyse	0

1) Lésions en général chroniques

2) Lésions uniquement aiguës.

Tableau XI - Principales constatations histologiques rénales (25 cas).

N° Obs.	TOPOGRAPHIE DE L'ATTEINTE ARTERIELLE RENALE D'ANGIETE NECROSANTE				STADE DE L'ATTEINTE ARTERIELLE RENALE		LESIONS GLOMERULAIRES			
	Pré-glo- méri- lares	inter- lobu- lares	arci- for- mes	Interlobaires et lobaires	uniquement aigu	à plusieurs stades d'évolution	Rétraction hyaline	Prolifération épithéliale	Nécrose fibrinoïde	
5	±	+++	++	+		×	+++	±	+	
9		+++	+++	+++		×	+++			
10		+	++	±		×	+++	±		
13		+++	+++	+++		×	+			
14			+++	+++		×	+			
18		+	+++	+++		×	±	+++	+	
21		+	+++	+		×	+++			
2	+	±				×	+		+	
22*		+				×	+++			
24		+	+	±		×	+++			
4	±	+++			×	(1)	±	+++	+++	

19	+	+	±					x				+
23		++	+					x				+
3	±	++					x (1)					
20			±				x (1)					+
1	+	+					x					+
6	+	++					x					+
7		++					x					++
8	+	++					x					+
11		+					x (1)					+
12	+	+	±				x					+
15*	+	+					x					±
16		++					x					
17	+		++				x					+
25*	+	+					x					+

* ponction-biopsies rénales

(1) lésions à plusieurs stades évolutifs dans d'autres organes que le rein.

Tableau XII - Principales constatations histologiques rénales
(24 cas).

Lésions histologiques		Lésions artérielles chroniques + rétraction hyaline (groupe 1)	Lésions artérielles aiguës + prolifération épithéliale (groupe 2)	Lésions artérielles chroniques + prolifération épithéliale (groupe 3)	Total
Artères	Lésions uniquement aiguës	/	8	/	8
	Lésions à plusieurs stades d'évolution	9	/	7 (4)	16
	Lésions prédominant sur les artères préglomérulaires et interlobulaires	2	7	5 (3)	14
	Lésions prédominant sur les artères arquées, interlobulaires et lobaires.	7	1	2 (1)	10
	Granulomes extra-vasculaires	1	1	1	3
Glomérules	Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse	/	8	4 (3)	12
	Glomérulo-néphrite chronique	/	0	2 (1)	2
	Prolifération segmentaire	1	0	2 (1)	3
	Nécrose fibrinoïde	3	8	7	18
	Rétraction hyaline	9	/	/	9
	Présence de glomérules normaux	4	0	4	8
	Présence de pains à cacheter	6	3	4	13
Interstitium et tubes	Inflammation interstitielle	7	8 *	6	21
	Renforcements périglomérulaires	0	3	1	4
	Nécrose ischémique focale	5	1 **	1	7
	Ischémie partielle focale	4	0	0	4

NB : les chiffres entre parenthèses expriment le nombre de cas où il n'existe que des lésions artérielles aiguës dans le rein.

* nettement prépondérante dans ce groupe

** uniquement médullaire.

Les cellules épithéliales du versant viscéral sont en nombre normal, en tout cas jamais augmentées. Celles du versant pariétal, qui tapissent l'espace urinaire, sont parfois jointives, basophiles, endothélioïdes, réalisant un aspect pseudo-adénoïde. Les cellules endocapillaires sont atrophiques.

Au maximum, se trouve constitué l'aspect du "pain à cacheter ischemique" : le flocculus apparaît réduit à une boule hyaline acellulaire, parfois polylobée, rétractée au pôle vasculaire (fig. 2). Rarement, la hyalinisation n'est que segmentaire. Il est exceptionnel d'y voir des lésions associées, telle une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires.

L'aspect de rétraction hyaline est communément attribué à l'oblitération des artères qui irriguent le territoire correspondant. De telles zones sont souvent parfaitement séparées du parenchyme rénal environnant.

b) Le deuxième type de lésions rencontrées est celui d'une glomérulite proliférative extra-capillaire. L'aspect varie d'un malade à l'autre.

- Tantôt il s'agit d'une glomérulo-néphrite proliférative diffuse (type "subaiguë") (12 cas) où tous les glomérules sont atteints par une prolifération épithéliale intense, qui englobe et détruit la vitrée capsulaire, efface l'espace urinaire, tandis que se forment des synéchies et des croissants épithéliaux. Le flocculus apparaît turgescant. Les cellules endocapillaires sont normales ou atrophiques; il est très rare que leur nombre soit augmenté.

La nécrose fibrinoïde est habituelle. Elle est le plus souvent parcellaire ou segmentaire; elle frappe quelques cellules au sein de la prolifération, sans jamais être très étendue.

Les parois capillaires sont tassées, soit épaissies par des dépôts fibrinoïdes ou hyalins, soit détruites par la nécrose. Les lumières capillaires sont effacées, parfois distendues par des thrombi fibrinoïdes.

- Tantôt, au contraire, l'image réalisée est celle d'une glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire de répartition irrégulière (type "chronique"), et les lésions sont plus polymorphes. Tous les aspects intermédiaires sont représentés, depuis le glomérule peu altéré jusqu'au pain à cacheter ancien (obs. n° 18 et 19). Des lésions nécrotiques sont possibles (fig. 3).

-Tantôt, enfin, la prolifération épithéliale n'affecte qu'une partie du flocculus (3 cas).

Cette image de glomérulo-néphrite segmentaire (fig. 3) n'est jamais isolée. Elle peut être au second plan, n'intéressant que quelques glomérules, alors que la très grande majorité d'entre eux sont atteints de rétraction hyaline (obs. n°5). Deux fois, cependant, cet aspect est nettement prépondérant : dans l'obs. n°11, le tiers des glomérules est tout à fait normal, les autres sont le siège d'une prolifération extra-capillaire, uniquement (ou à net renforcement) segmentaire; dans l'obs. n° 18 qui concerne une glomérulo-néphrite chronique, les cellules épithéliales du flocculus ne se multiplient souvent qu'en regard de lésions nécrotiques qui, elles aussi, ont une distribution habituellement segmentaire.

3) Les lésions rénales associées

a) L'atteinte tubulo-interstitielle

Elle n'a souvent aucune spécificité morphologique : lésions tubulaires polymorphes, avec atrophie épithéliale diffuse, distension des lumières; hyperplasie fibro-collagène de l'interstitium, associée à un oedème discret, et à une infiltration lympho-plasmocytaire modérée affectant parfois une répartition péri-glomérulaire.

Par contre, les lésions focales "d'ischémie partielle" méritent d'être individualisées. Elles sont fréquentes et assez bien séparées du parenchyme rénal sain. Elles associent une atrophie de l'épithélium tubulaire, qui se différencie et devient basophile, une réduction du calibre des tubes, dont les vitrées sont peu ou pas épaissies, une fibrose interstitielle diffuse, finement fibrillaire, non inflammatoire. Dans ces régions, les glomérules revêtent l'aspect ischémique décrit ci-dessus. Ces lésions focales systématisées correspondraient à l'oblitération incomplète d'artères d'assez gros calibre (interlobaires proximales, arciformes) (fig.4).

b) Dans l'un de nos cas, nous avons trouvé à l'autopsie une nécrose papillaire bilatérale, disséminée mais parcellaire, associée aux lésions vasculaires et glomérulaires de la P.A.N.

c) Enfin, la coexistence d'une amyloïdose rénale, avec dépôts artériolaires diffus, a constitué une fois une surprise de l'examen anatomique (obs. n° 16).

4) Les lésions histologiques élémentaires, artérielles et glomérulaires, s'associent le plus souvent en groupements lésionnels synthétiques. Trois possibilités ont été rencontrées (tabl.XII) :

a) Groupe 1 : des lésions artérielles à plusieurs stades évolutifs correspondent à des aspects de glomérules ischémiques : 9 cas (fig.2).

b) Groupe 2 : des lésions artérielles uniquement aiguës coexistent avec une glomérulite proliférative : 8 cas (fig.1).

c) Groupe 3 , plus rare : des lésions vasculaires à plusieurs stades d'évolution se juxtaposent à une prolifération épithéliale, le plus souvent diffuse, parfois irrégulière ou segmentaire : 7 cas (fig.3).

Les corrélations établies entre le stade de l'atteinte artérielle et le caractère prolifératif ou non des lésions glomérulaires sont statistiquement significatives méthode du X^2 corrigé : $p < 0,05$ * (tableau XIII). Dans 4 cas, des lésions vasculaires aiguës frappent le rein, alors que des atteintes artérielles chroniques ou intermédiaires se rencontrent dans d'autres organes; si l'on ne considère que les lésions des artères rénales, un plus haut degré de signification est encore obtenu. (méthode du X^2 : $p < 0,01$) (Tableau XIV).

En réalité, ces cadres ne sont qu'un schéma et ne reflètent pas toujours la répartition hétérogène des lésions chez un même malade. Ainsi, peuvent s'associer en proportion variable des lésions de type hyalin, tandis que le reste des glomérules est atteint par une prolifération épithéliale et une nécrose. (Obs. n° 5 et 18). On peut trouver à l'autopsie une seule lésion vasculaire aiguë, alors que toutes les autres sont à un stade plus ancien (obs. 9 et 20). L'un de nos cas (obs.23) offrait même, au cours de l'évolution, de singulières modifications lésionnelles. Une biopsie rénale révèle d'abord des lésions vasculaires aiguës indiscutables et des glomérules dont l'épithélium prolifère intensément et est le siège de plages nécrotiques. Trois semaines plus tard, l'autopsie ne montre plus que des lésions artérielles intermédiaires et cicatricielles, tandis que tous les glomérules sont en train de cacher, sans nécrose fibrinoïde visible, comme si la glomérulo-néphrite était parvenue au terme de son évolution histologique.

* Les calculs statistiques ont été effectués par le Dr.J.F.BACH que nous remercions très amicalement.

Tableau XIII - Corrélations entre le stade des lésions artérielles
et les lésions glomérulaires (24 cas)

Lésions glomérulaires	
Rétraction hyaline	Prolifération épithéliale
Lésions artérielles	uniquement aiguës
	8
Lésions artérielles	à plusieurs stades évolutifs
**9	7 **

$p < 0,05$

** Type de lésion glomérulaire prépondérant seulement (bien que nettement) dans 2 cas.

Tableau XIV - Corrélations entre le stade des lésions artérielles rénales et les lésions glomérulaires (24 cas).

Lésions glomérulaires	
Rétraction hyaline	Prolifération épithéliale
Lésions artérielles à plusieurs stades évolutifs	Lésions artérielles uniquement aiguës
** 9	I 2 *
	3 *

$p < 0,01$

* type de lésion glomérulaire prépondérant seulement (bien que nettement) dans 1 cas.
 ** même remarque dans 2 cas.

5) Des corrélations supplémentaires ont été recherchées entre le calibre des artères rénales intéressées et les lésions élémentaires précédentes.

La lecture des tableaux XI et XV suggère les remarques suivantes : à des lésions vasculaires rénales uniquement aiguës correspond presque toujours une atteinte des artères interlobulaires, alors que les vaisseaux de plus gros calibre sont habituellement respectés; à l'inverse, quand il existe des lésions vasculaires à plusieurs stades évolutifs, les arciformes, les lobaires et les interlobaires sont frappées avec prédilection, mais les artères glomérulaires sont en règle indemnes. Cette corrélation est significative (méthode du X^2 : $p < 0,02$).

De plus (tableau XVI), quand les lésions glomérulaires sont de type prolifératif, on remarque, à deux exceptions près, que l'atteinte des artérioles glomérulaires et des interlobulaires est prépondérante; par contre, quand les artères de plus grand calibre (interlobaires et lobaires) sont intéressées, l'image de rétraction hyaline ne manque jamais, qu'il y ait ou non prolifération épithéliale associée; cependant, la rétraction hyaline est retrouvée dans 3 autres cas où les lésions sont strictement localisées aux petites artères. Ces résultats sont, eux aussi, significatifs, (Méthode du X^2 corrigé : $p < 0,02$).

C - Etude ultramicroscopique *

Pour la première fois, semble-t-il, 2 fragments de tissu rénal, prélevés par biopsie, ont pu être examinés en microscopie électronique (obs. n° 23 et 25), mais leur taille exiguë n'autorise aucune conclusion définitive.

Dans l'un de ces cas, dont le rein est, en microscopie optique, le siège d'une glomérulo-néphrite extra-capillaire diffuse (obs. n°25), l'examen ultra-microscopique a permis de mettre en évidence la présence de très volumineux dépôts denses intra-endothéliaux, finement granulaires, dont les caractères rappellent ceux de la substance fibrinoïde.

Des dépôts sous-membraneux, extra-cellulaires, étaient associés. **

* Rodevable au Pr.Agrégé GALLE, que nous tenons à remercier.

** Le détail des constatations ultramicroscopiques figure dans chaque observation.

Tableau XV - Corrélations entre la topographie de l'atteinte artérielle rénale et le stade des lésions artérielles rénales (24 cas).

Lésions artérielles rénales	
uniquement aigus	à plusieurs stades
Lésions prédominant sur les artères préglomérulaires et interlobulaires	
*** 10	4
Lésions prédominant sur les artères arquées, interlobaires et lobaires	
* 2	8

$p < 0,02$

Lésions extra-rénales à plusieurs stades évolutifs dans 3 cas ***
et dans 1 cas *.

Tableau XVI - Corrélations entre la topographie de l'atteinte artérielle rénale et les lésions glomérulaires (24 cas)

Lésions glomérulaires	
Rétraction hyaline	Prolifération épithéliale
Lésions prédominant sur les artères préglomérulaires et interlobulaires	12
Lésions prédominant sur les artères arquées, interlobaires et lobaires	3

p < 0,02

III - D I S C U S S I O N

A - Clinique

Les formes rénales de la P.A.N. peuvent s'observer à tout âge : de quelques jours (76) à 89 ans pour les âges extrêmes (50). La P.A.N. atteint l'homme, surtout adulte, entre 40 et 60 ans, trois ou quatre fois plus souvent que la femme (67, 174, 109, 2); mais, fait singulier, cette prédominance masculine disparaît quand on évalue la fréquence de l'atteinte rénale (167, 108, 116), comme nous l'avons nous mêmes constaté: en somme les périartérites féminines auraient a priori 3 ou 4 fois plus de chances de se traduire par des symptômes rénaux majeurs.

1) Le polymorphisme de la séméiologie rénale est unanimement constaté. Souvent, l'atteinte rénale n'est reconnue qu'au cours de l'évolution d'une affection générale bruyante, aux localisations viscérales multiples, évoquant une maladie de Kussmaul; elle constitue un argument diagnostique supplémentaire et annonce habituellement le stade terminal de l'affection. Ces formes ont parfois été appelées P.A.N. "classiques", et distinguées des P.A.N. "secondaires" à une hypertension artérielle ou à une néphropathie chronique ancienne (85, 19).

Mais il est possible que la maladie se révèle par une néphropathie; cette éventualité groupait la majorité des cas de notre série. L'évolution sous les traits d'une néphropathie glomérulaire sévère est sans doute la plus fréquente, la mort survenant en quelques semaines ou quelques mois. Certaines nuances cliniques et évolutives peuvent, avant l'étape histologique, permettre de distinguer ces formes d'une glomérulo-néphrite maligne primitive (65, 151) : protéinurie modérée, concentration uréique urinaire non effondrée, richesse de la symptomatologie extra-rénale, importance des signes vasculaires. Comme nous l'avons nous même observé, une évolution favorable de l'insuffisance rénale a été signalée (38), voire même une succession de rémissions et de rechutes (38, 169), correspondant probablement à des poussées évolutives de la maladie; une vie normale peut parfois être reprise pendant des périodes qui se comptent en mois, plus rarement en années, et au cours desquelles les symptômes rénaux ne persistent plus que sur un mode mineur; le tableau réalisé rappelle alors celui d'une glomérulo-néphrite chronique. Des formes simulant au départ une glomérulo-néphrite

aiguë amérique post-streptococcique peuvent être suivies de récupérations surprenantes; ainsi, dans l'un des cas de Fordham (55), qui se rapproche de notre observation n°15, le sujet était toujours bien portant, un an après l'accident aigu. On peut se demander s'il s'agissait bien d'authentiques P.A.N. mais la lecture des lésions histologiques ne paraît guère laisser de place au doute.

Si les manifestations inflammatoires semblent éteintes, le pronostic dépend en grande partie de l'importance des lésions vasculaires et de leur extension à des organes vitaux ou non (169). Le décès ultérieur est plus souvent dû à une complication extra-rénale, en particulier liée à l'hypertension artérielle, qu'à une aggravation de la néphropathie elle-même.

L'apparition de douleurs lombaires uni ou bilatérales traduirait généralement la constitution d'un infarctus rénal, souvent accompagné d'une hématurie macroscopique; la valeur sémiologique de ce dernier signe est tellement importante que, aux yeux de Knowles (85), la survenue d'une hématurie macroscopique, au cours d'une hypertension artérielle maligne, serait hautement évocatrice de P.A.N. et ne se verrait pratiquement jamais en dehors de cette affection.

Une insuffisance rénale aiguë en apparence primitive n'est pas exceptionnelle (123, 9, 68). 4 cas en ont été rapportés par Harrison (68); tous les malades sont morts d'urémie sans aucune rémission apparente. La possibilité d'un infarctus rénal bilatéral (160, 10) ou d'une nécrose corticale (141) a été signalée.

La survenue d'un syndrome néphrotique est très inhabituelle (85, 169, 155, 122) et son interprétation d'autant plus délicate que certaines P.A.N. peuvent s'accompagner d'une thrombose des veines rénales (106, 99) (éventualité écartée dans nos 2 cas), ou, à titre exceptionnel, d'une amyloïdose rénale sur laquelle nous reviendrons.

L'hématome péri-rénal spontané est un accident aigu rare, mais évocateur (74, 31, 97, 100, 114, 49); nous n'en avons pas observé.

2) Nous n'insisterons pas sur les signes cliniques extra-rénaux associés, sinon pour rappeler qu'ils permettent assez souvent, du vivant du malade, de rapporter une atteinte rénale à la P.A.N. (81,135). Leur caractère insolite au cours d'une néphropathie glomérulaire d'apparence banale, l'impression immédiate de gravité, le degré d'altération de l'état général, peuvent y aider.

L'hypertension artérielle n'est constatée que dans un peu plus de la moitié des cas (112), mais lorsqu'elle s'installe, elle progresse en général rapidement, et prend parfois une évolution maligne, si le sujet survit suffisamment longtemps (2). Ses rapports avec la P.A.N. seront envisagés plus loin.

3) Cas particuliers :

a) La survenue d'une P.A.N. chez l'enfant est rare, mais non exceptionnelle, et correspondrait à 10 % des cas (50); l'atteinte rénale y serait plus fréquente que chez l'adulte (108); nous-mêmes en avons observé 2 exemples (obs. n° 3 et 11).

Elle est possible chez le nourrisson et même chez le nouveau-né (50,101,135). Le tableau clinique ne semble pas différent de celui de l'adulte; un syndrome de perte de sel avec hypokaliémie est possible (140).

b) La grossesse peut être révélatrice d'une P.A.N. (148,164). Six cas au moins en ont été rapportés, tous avec insuffisance rénale et hypertension artérielle. En général, les premiers symptômes extra-rénaux surviennent avant le 6ème mois, mais la néphropathie n'est découverte qu'en fin de grossesse. Le pronostic foetal est le plus souvent bon, mais l'évolution est dans tous les cas fatale pour la mère, dans les semaines qui suivent l'accouchement ou l'avortement; presque toujours, les lésions artérielles sont de type cicatriciel.

c) Nous avons observé une fois une P.A.N. "familiale". Alors que Mlle V. (obs.24) décédait en 1958 d'une P.A.N. avec insuffisance rénale majeure, nous avons appris que sa mère était venue mourir, 4 ans plus tard, dans le service du Professeur MILLIEZ, de la même affection. La traduction clinique était cependant différente : en particulier, il n'existait chez la mère ni insuffisance rénale, ni hypertension; le seul caractère commun était la similitude des lésions artérielles, à plupart au stade cicatriciel.*

Des formes familiales de P.A.N. ont déjà été rapportées (146), mais paraissent absolument exceptionnelles. Il est impossible dans ces cas de faire la part d'une hérédité vraie, de facteurs étiologiques communs éventuels, ou d'une coïncidence.

* Renseignements dus à l'obligeance du Pr. Ag. G.LAGRUE, que nous remercions vivement.

B - Histologie

1) Les lésions artérielles

a) Elles ne se rencontrent pas que dans la P.A.N.

Le problème soulevé par leur unicité a déjà été largement envisagé (38,180,63). Elles constituent le lien anatomique qui unit les angéites nécrosantes, terme sous lequel il est commode de réunir, depuis Zeek (180), un certain nombre d'affections qui comportent toutes les mêmes lésions vasculaires élémentaires : la nécrose fibrinoïde de la partie interne de la média artérielle, progressivement remplacée par une prolifération fibroblastique et par un tissu scléreux. Ces lésions prédominent au niveau de petites artères musculaires; elles sont diffuses dans l'organisme, mais gardent un caractère remarquablement segmentaire, certaines zones d'un même vaisseau demeurant intactes.

Les lésions vasculaires rencontrées dans les néphroangioscléroses malignes offrent parfois de grandes similitudes avec celles de la P.A.N.. La plupart des auteurs les en distingue nettement (38,85,63) en raison de l'atteinte prédominante, dans la néphroangiosclérose maligne, des artères de petit calibre, l'absence de granulome péri-vasculaire, la conservation des limitantes élastiques des artères arquées et interlobaires et surtout l'endartérite fibreuse considérable des artères interlobulaires, qui serait caractéristique de cette affection (63). Ces éléments différentiels sont parfois moins tranchés qu'il n'y paraît et l'hypertension artérielle, qu'elle accompagne ou précède l'apparition d'une P.A.N., peut associer ses lésions artérielles propres à celles de la maladie de Kussmaul (38).

b) Les lésions artérielles sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de P.A.N. (169). Nous ne saurions souscrire à l'opinion de Wainwright (167), qui décrit dans ce cadre des atteintes purement glomérulaires, sur le vu d'une simple nécrose fibrinoïde des parois des capillaires : celle-ci n'a aucune spécificité (66).

La diffusion des lésions artérielles est une seconde condition indispensable. Une artérite nécrosante peut en effet rester localisée au voisinage d'une zone inflammatoire ou infarcte (137). Ces cas ont été exclus de notre série, tel celui d'un homme dont l'histoire clinique évoquait fortement une maladie de Kussmaul, mais chez lequel seuls quelques foyers de nécrose artérielle avaient été constatés auprès de lésions de prostatite chronique.

La même prudence est souhaitable en présence d'une appendicite ou d'une cholécystite gangréneuse (121), si l'on veut éviter des conclusions trop hâtives, sur la simple lecture d'une pièce d'exérèse chirurgicale.

Ce caractère multifocal de l'atteinte artérielle ne peut être souvent précisé que si l'on dispose d'une autopsie complète. Mais, même si c'est le cas, quand peut-on commencer à affirmer à coup sûr la P.A.N. ? Est-on autorisé à retenir ce diagnostic, comme le fait par exemple Harrison (68), lorsqu'il ne constate qu'une seule lésion artérielle aiguë dans un seul organe, l'estomac ? En pratique, il est sans doute préférable de s'abstenir de conclusion formelle quand, en l'absence d'atteinte multiviscérale, les reins ne montrent pas d'altérations artérielles caractéristiques.

Presque tous les viscères ou organes peuvent être intéressés. Le type anatomique de la maladie ne paraît guère influencer sur la répartition de l'atteinte extra-rénale; on peut malgré tout faire les remarques suivantes (tableau XVII) : dans notre série, les lésions artérielles rencontrées dans le foie et le myocarde ne sont jamais aiguës; au contraire, celles du muscle strié le sont toujours.

L'absence d'atteinte pulmonaire, vérifiée dans tous nos cas, est habituelle mais non constante (85, 62). Ce fait a paru suffisamment singulier à Rose et Spencer (137) pour qu'ils aient tenté de grouper les formes avec atteinte pulmonaire en une entité distincte de la P.A.N. "classique".

2) Les lésions glomérulaires

Leur description et leur signification concentrent actuellement l'intérêt porté à la P.A.N.

a) L'accent est généralement mis sur la nécrose fibrinoïde, la prolifération épithéliale, la hyalinose du glomérule (38, 167, 137, 138), mais les lésions proprement ischémiques, dont le type est la rétraction hyaline du flocculus, ne sont souvent pas clairement individualisées.

Elles se distinguent pourtant parfaitement des autres atteintes glomérulaires, auxquelles elles sont très rarement associées. D'ailleurs, lorsqu'une prolifération épithéliale coexiste sur une même coupe histologique, elle ne siège jamais dans les zones dites d'ischémie dont elle est souvent nettement séparée. Ces deux types de lésions glomérulaires correspondent vraisemblablement à une atteinte artérielle de calibre différent, comme le suggèrent nos propres observations.

Tableau XVII - Corrélations entre les lésions histologiques rénales et le stade des lésions artérielles extra-rénales (21 cas)*

Organes extra-rénaux	Lésions artérielles rénales chroniques + rétraction hyaline (Groupe 1)		Lésions artérielles rénales aiguës + prolifération épithéliale (Groupe 2)		Lésions artérielles rénales chroniques + prolifération épithéliale (Groupe 3)		Total
	A + C	A	A + C	A	A + C	A	
Graisse	5/5			2/2	5/6	1/6	13/13
Utérus	1/1			1/1	1/3	1/3	4/5
Ovaires		1/2		2/2	2/3		5/7
Pancréas	7/8			1/5	4/6		12/19
Testicule	0/1			1/2	1/1		2/4
Fate	4/8			3/6	2/6	1/6	10/20
Vessie	2/7	1/7		2/6	1/5	2/5	8/18
Foie	4/8	1/8		0/6		4/7	9/21
Prostate	1/4			1/3	1/2	1/2	4/9
Muscle strié		2/4		1/3		1/4	4/11
Annexes	0/1			1/1	0/1		1/3
Cœur	4/8			0/6	2/5		6/19
Estomac	0/1			1/1	0/2		1/4
Colon	0/1			0/1	1/2		1/4
Grêle				0/1	1/4		1/5
Surrénales	1/5			0/2	1/3		2/10
Poumons	0/7			0/5	0/5		0/17

* le deuxième chiffre exprime le nombre de cas examinés, soit dans chaque groupe, soit en totalité.

A + C = lésions artérielles extra-rénales à plusieurs stades évolutifs (aigu et chronique)

A = lésions artérielles extra-rénales uniquement aiguës.

b) La glomérulite proliférative extra-capillaire diffuse avec nécrose totale ou partielle du flocculus n'est pas non plus caractéristique de la P.A.N.

- Elle peut se rencontrer dans une néphroangiosclérose maligne, mais la prolifération épithéliale y est rare, et les lésions vasculaires particulières permettent d'habitude la distinction (63).

- L'aspect de glomérulite proliférative est, au contraire, précoce et prépondérant dans les glomérulo-néphrites "malignes", où l'atteinte artériolaire fait toujours défaut, aussi bien dans le rein que dans les autres organes (151, 66).

- Certaines formes de purpura rhumatoïde peuvent être de reconnaissance plus délicate, surtout si le tableau clinique prête à confusion, comme c'est parfois le cas chez l'adulte et lorsque l'évolution est celle d'une néphropathie sévère. L'association d'une glomérulite proliférative diffuse et d'une nécrose pariétale d'artères rénales de petit calibre a été signalée dans la maladie de Schönlein-Henoch (90, 151, 64). Un classement correct est presque toujours possible si l'on dispose d'une autopsie complète; cependant, dans 2 observations au moins de la littérature [(cas n° 3 de Levitt (90), 1 cas de Gairdner (57)], la diffusion des lésions vasculaires permet de se demander s'il ne s'agit pas d'authentiques P.A.N. De même, si le prélèvement histologique se limite à une biopsie rénale, et si le système artériel paraît indemne, on peut ne pas être à l'abri de toute critique (151).

- Enfin, dans de rares cas de lupus érythémateux, la constatation d'une nécrose fibrinoïde des artérioles glomérulaires (120, 66) peut être source d'hésitations, si la clinique et l'évolution simulent la P.A.N., et si l'histologie rénale est atypique (64). L'autopsie seule peut être décisive, encore que d'exceptionnelles formes mixtes aient été décrites (33).

c) Lorsque l'évolution est d'une certaine durée, il arrive que l'aspect réalisé soit celui d'une glomérulo-néphrite du type "chronique", associée d'ordinaire à des lésions vasculaires chroniques [(2 obs. de Mme Habib (62), 3 cas sur 84 de Rose et Spencer (137), obs. n° 2 de Cruchaud (34), nos obs. n° 18 et 19)], exceptionnellement à des lésions artérielles aiguës (39).

d) L'aspect histologique de glomérulo-néphrite segmentaire (Vernier), ou focale, n'est nullement spécifique et a été rapporté d'abord dans les endocardites infectieuses subaiguës (Volhard et Fahr), puis dans le purpura rhumatoïde, et dans

bon nombre de manifestations rénales au cours de maladies générales, dont la P.A.N. (71,116,157,155). Cet aspect a même été observé par Harrison (68) dans 11 cas sur 14 formes aiguës amériques de la maladie; nous n'avons pas constaté cette prédominance. Le tableau clinique n'offre jamais aucune particularité.

On admet que les glomérulo-néphrites focales nécrotiques peuvent conserver leur caractère topographique durant toute l'évolution, mais il a été signalé que des lésions segmentaires en biopsie pouvaient devenir diffuses à l'autopsie (68).

3) Les lésions associées.

a) Les altérations tubulaires (dilatation des lumières avec atrophie épithéliale) et interstitielles (hyperplasie fibre-collagène, œdème, et infiltration inflammatoire souvent focale) sont habituellement attribuées à l'ischémie liée à l'atteinte artérielle, mais ont été rencontrées dans bien d'autres néphropathies. Par contre, les modifications tubulo-interstitielles assez systématisées que nous avons relevées et qui semblent résulter d'une ischémie partielle, sont sans doute plus particulières à la P.A.N. et aux angéites nécrosantes; elles sont cependant rarement mentionnées (3).

b) Il n'existe, semble-t-il, dans la littérature, qu'un seul cas, où une nécrose papillaire a été découverte à l'autopsie d'un sujet décédé de P.A.N. (70). Le tableau clinique n'a jamais permis, ni dans ce cas, ni dans le nôtre, de suggérer cette éventualité.

c) Encore plus originale est la constatation histologique d'une amyloïdose associée aux lésions vasculaires de la P.A.N. , qui, à notre connaissance, n'a été rapportée que deux fois jusqu'à présent :

- le cas de Vollani (66) avait été, lui aussi, une surprise de l'examen anatomique. Certains traits le distinguent du nôtre : présence d'une hypertension artérielle, absence de tout antécédent infectieux, lésions artérielles à plusieurs stades évolutifs, amyloïdose localisée au myocarde et aux ganglions lymphatiques profonds, épargnant en particulier le rein; les glomérules sont le siège d'une prolifération épithéliale diffuse, sans aucun dépôt amyloïde.

- Le deuxième cas concerne une jeune Israélite atteinte de fièvre méditerranéenne familiale (43). Les premiers signes cliniques attribués à la P.A.N. apparaissent dès l'âge de 9 ans; le diagnostic est confirmé par biopsie, un traitement par les

corticoïdes entraîne une franche amélioration clinique. C'est alors que surviennent des manifestations typiques de fièvre méditerranéenne familiale, dont on retrouve plusieurs exemples dans la fratrie. Plusieurs années après, un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale s'installe; le décès a lieu à l'âge de 19 ans.

Autopsie : 1) amyloïdose diffuse frappant, dans le rein, les glomérules et les artérioles afférentes;

2) lésions cicatricielles de P.A.N. dans le rein (artères interlobulaires), le cœur et la peau; aucune lésion vasculaire aiguë n'est visible.

4 possibilités théoriques peuvent rendre compte de cette association : l'amyloïdose est secondaire à la péri-artérite noueuse; l'amyloïdose en est au contraire responsable; amyloïdose et lésions vasculaires ont une étiologie commune; enfin, il s'agit d'une coïncidence.

On sait que certaines maladies du "collagène", telles que lupus, sclérodermie, dermatomyosite, peuvent exceptionnellement se compliquer d'amyloïdose (Wegelius, Gelderman); il ne semble donc pas impossible, à priori, qu'il puisse en être de même avec une péri-artérite noueuse. En faveur de la seconde éventualité pourrait plaider le caractère aigu, récent, des lésions vasculaires, bien que les délais nécessaires à l'apparition d'une amyloïdose puissent être singulièrement brefs. Mais si l'on remarque que notre malade avait été, quelques années auparavant, atteint de tuberculose pulmonaire; que l'examen anatomique a constaté la présence d'une néphropathie interstitielle aiguë et de micro-abcès disséminés dans d'autres organes (uretère, épididyme, rate); si, de surcroît, l'on se souvient du rôle étiologique ou favorisant que l'on a attribué aux infections ou à une hypersensibilité, à la fois dans l'amyloïdose et dans les angéites nécrosantes (66), on peut être tenté de voir dans ces deux affections une réaction non spécifique de l'organisme à une même agression. L'intervention, dans ces deux lésions, des immuno-globulines, que certains ont cru déceler, notamment par la technique des anticorps fluorescents (103,115); la possibilité de reproduire chez l'animal, par injection de protéines sériques hétérologues, ou bien des lésions d'angéite nécrosante (129), ou bien une amyloïdose (66), pourraient être rapprochées des constatations précédentes. L'une ou l'autre de ces dernières affections, voire leur association, aurait été obtenue chez la souris, après emploi de substances carcinogénétiques (27). Il faut cependant préciser que, chez certains animaux d'expérience, et, semble-t-il, dans certaines lignées seulement, la survenue d'une P.A.N. (154,153, 137,40) ou d'une amylose spontanées (134,27,41) est une constatation fréquente; une

prédisposition génétique a été mise en cause (40). Quoiqu'il en soit, la transposition de tels faits à l'homme serait pour le moins hardie.

La fragilité de cette argumentation et le caractère exceptionnel de l'association péri-artérite noueuse - amyloïdoso, amènent à se demander s'il ne s'agit pas d'une pure coïncidence. L'impossibilité d'obtenir une population de référence valable nous a malheureusement interdit tout calcul statistique dans ce sens.

4) Corrélations histologiques

Davson, Ball et Platt ont, les premiers, tenté de grouper les lésions rénales de la P.A.N. apparemment si disparates. Ils ont divisé celles-ci en deux catégories :

a) La forme "macroscopique" comporterait des lésions artérielles, ou uniquement chroniques, ou à plusieurs stades évolutifs, frappant des artères d'assez gros calibre (interlobaires et arquées), et s'accompagnerait fréquemment d'anévrysmes et de thromboses. Les glomérules seraient soit intacts, soit uniquement hyalins, sans prolifération, ni nécrose. Les malades de notre premier groupe histologique correspondent, dans l'ensemble, à cette éventualité.

b) Au contraire, la forme "microscopique" serait caractérisée par des lésions artérielles uniquement aiguës, touchant principalement les artères interlobulaires, et une glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire nécrosante. Elle traduirait les cas du deuxième groupe.

Il a été rapidement constaté (62,133,45) que, si la classification de Davson correspondait à la majorité des cas, elle ne recouvrait pas tous les faits observés. La simple lecture du tableau XII montre qu'un troisième groupe a dû être créé, associant des lésions vasculaires à plusieurs stades et une glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire, tantôt diffuse, tantôt irrégulière (62,137,34).

D'autres combinaisons sont possibles : juxtaposition de lésions artérielles uniquement aiguës, soit à une glomérulo-néphrite proliférative de type "chronique" (39), soit même à des lésions glomérulaires non prolifératives, comme l'a signalé Harrison (68) dans l'un de ses cas.

Un examen plus attentif révèle cependant que ce groupe des "inclassés" peut-être sensiblement réduit. En effet, si l'on tient compte de la tendance spontanée des lésions artérielles à évoluer vers la cicatrisation, il n'est pas surprenant,

chez des sujets atteints de glomérulo-néphrite proliférative, que des lésions aiguës aient le temps de devenir "chroniques", en raison, ou bien d'une survie suffisante des malades, ou bien d'une évolution histologique particulièrement accélérée.

Cette hypothèse permettrait de classer la majorité des cas du 3^{ème} groupe dans le groupe précédent, celui de la forme "microscopique", où les appellerait aussi, 5 fois sur 7, la petite taille des artères atteintes. Ainsi :

- 4 sujets (obs. n° 3, 4, 11 et 20) ont des lésions artérielles rénales uniquement aiguës, bien que des atteintes vasculaires extra-rénales plus évoluées aient été reconnues; celles-ci restent d'ailleurs très peu nombreuses dans les trois premières observations.

- Dans l'observation n° 23, trois semaines seulement de survie artificielle séparent le moment de la biopsie rénale, où toutes les artères sont à un stade aigu, de la date de l'autopsie, qui ne découvre plus que des lésions vasculaires plus évoluées.

- Dans les cas n° 18 et 19, la durée prolongée de l'évolution s'expliquerait par la répartition irrégulière ou segmentaire de la glomérulopathie. L'observation n° 18, dans laquelle les grosses artères rénales sont frappées avec prédilection, constituerait un exemple de transition avec la forme "macroscopique", puisqu'on y trouve juxtaposées une prolifération et une rétraction hyaline des glomérules (à rapprocher du cas n° 5).

En somme, les lésions glomérulaires paraissent plus liées à la topographie de l'atteinte artérielle rénale qu'à son stade, puisque l'évolution de celui-ci peut-être très rapide.

En dernière analyse, la classification de Davson constitue une approximation valable, dans la mesure où elle a, la première, isolé les deux aspects histologiques de loin les plus fréquents parmi les quatre possibilités théoriques d'association; nous avons vu que cette inégalité de distribution, surprenante à priori, est statistiquement indépendante du seul hasard. Deux précisions supplémentaires doivent être aussi apportées :

- toute une gamme de formes intermédiaires, d'un malade à l'autre, et presque chez un même malade, peut prendre place entre les deux aspects schématiques distingués par Davson;

- La terminologie employée par cet auteur paraît discutable : l'existence d'anévrysmes visibles, dans la forme dite "macroscopique", nous a semblé bien exceptionnelle, et la prédominance de l'atteinte des artères de gros calibre, inconstante. Une définition principalement histologique serait sans doute plus conforme à la réalité.

5) Corrélations anatomo-cliniques

Comme l'avaient déjà suggéré Davson et coll. (38), il est possible d'établir un certain nombre de correspondances entre l'histologie et l'évolution clinique (tableau XVIII).

a) Chez les malades du premier groupe histologique, l'insuffisance rénale est habituellement précédée d'une hypertension ancienne ou d'un syndrome évoquant une maladie de Kussmaul, datant de quelques mois ou de quelques années. Elle se révèle le plus souvent par une néphropathie avec amurie définitive, parfois par une glomérulo-néphrite sévère. L'hypertension artérielle est la règle, l'altération de l'état général fréquente (tableau XIX).

b) Chez ceux du deuxième groupe, la néphropathie apparaît toujours sans symptômes antérieurs et se traduit avant tout par une glomérulo-néphrite sévère. Une amurie irréversible ou une glomérulo-néphrite chronique sont rares. L'hypertension artérielle est peu fréquente; elle était en règle absente dans les cas de Davson (38) et de Wainwright (167). L'évolution de ces cas se compte en mois ou en semaines.

c) Les formes qui associent des lésions vasculaires chroniques et une glomérulo-néphrite proliférative (3ème groupe) comportent des tableaux cliniques moins bien individualisés. On y rencontre aussi bien des glomérulo-néphrites sévères que des amuries s'installant chez des sujets au passé pathologique plus ou moins riche, ou encore une glomérulo-néphrite de type chronique. L'hypertension artérielle est inconstante.

Le calcul statistique montre qu'il existe une bonne corrélation entre, d'une part l'apparition immédiate ou retardée de l'insuffisance rénale, d'autre part le type des lésions artérielles ou glomérulaires (respectivement : $p < 0,03$ et $p < 0,04$) * (tableau XX). Par contre, les résultats ne sont pas significatifs si

* Méthode du X^2 corrigé.

Tableau XVIII - Corrélations anatomo-cliniques (23 cas)

Sémiologie rénale		Lésions artérielles chroniques + nécratose hyaline (groupe 1)	Lésions artérielles aiguës + prolifération épithéliale (groupe 2)	Lésions artérielles chroniques + prolifération épithéliale (groupe 3)	Total
Conditions d'apparition de l'insuffisance rénale	sans symptômes antérieurs	2	7	4	13
	Néphropathie chronique sans insuffisance rénale	1		1	2
	Hypertension artérielle ancienne	2			2
	Signes extra-rénaux de maladie de Kussmaul	3		2	5
	Staphylocoque cutané	1			1
Type évolutif de la néphropathie	Glomérulo-néphrite sévère et progressive	2	5	3	10
	Anurie immédiate	5	1	3	9
	Hypertension artérielle maligne	2			2
	Glomérulo-néphrite chronique		1 *	1	2
	Total	9	7	7	23

* sujet non étudié.
N.B. 2 cas ont été exclus : l'un en raison du manque d'informations cliniques suffisantes, l'autre en raison d'une amyloïdose associée.

Tableau XIX - Corrélations entre les lésions histologiques rénale et la séméiologie extra-rénale (23 cas).

Séméiologie extra-rénale	Lésions artérielles chroniques + rétraction hyaline (groupe 1)	Lésions artérielles aiguës + prolifération épithéliale (groupe 2)	Lésions artérielles chroniques + prolifération épithéliale (groupe 3)
Fièvre	8	6	5
Arthralgies	4	4	7
Anaigrissement	7	3	2
Hypertension artérielle	8	2	2
Oedèmes	1	5	4
Myalgies	3	3	4
Douleurs abdominales	3	3	3
Hépatomégalie	2	4	1
Purpura	2	0	4
Signes neurologiques	2	2	2
Nodules	1	1	0
Splénomégalie	0	1	0
Rétinite dysorrique	4	0	0
Insuffisance cardiaque	4	2	0
Asthme	0	1	1

Tableau XX - Corrélations entre les lésions artérielles ou glomérulaires et le caractère immédiat ou retardé de l'insuffisance rénale (23 cas).

Lésions artérielles chroniques		Lésions artérielles aiguës	
Insuffisance rénale sans symptômes antérieurs			
6			7
Insuffisance rénale précédée de symptômes antérieurs			
0			
p < 0,03			

Rétraction hyaline		Prolifération épithéliale	
Insuffisance rénale sans symptômes antérieurs			
2			11
Insuffisance rénale précédée de symptômes antérieurs			
7			3
p < 0,04			

l'on considère, non plus les conditions d'apparition de la néphropathie, mais l'évolution de celle-ci sous forme d'une amyrie ou d'une glomérulo-néphrite sévère (respectivement : $0,15 \leq p \leq 0,2^{**}$ et $p > 0,2^{*}$) (tableau XXI).

En somme, les combinaisons réalisées peuvent être multiples, et la clinique seule ne permet jamais de prévoir avec certitude les lésions histologiques.

IV -- DIAGNOSTIC

Le diagnostic formel de P.A.N., nous l'avons vu, ne saurait être clinique. Le seul recours proposé récemment, avant l'étape anatomique, pourrait être l'artériographie, en particulier rénale ou coeliaque (22,53); elle a permis à Fleming (22) et à Horner (75) de reconnaître "in vivo" la présence d'anévrismes multiples ou de thromboses des artères interlobaires et arciformes. Cet auteur considère l'existence d'anévrismes rénaux multiples intra-parenchymateux comme pratiquement pathognomonique de la maladie. Cependant, dès que les ectasies intéressent les artères de plus grande taille, telles les branches de l'artère rénale, leur origine athéromateuse ou congénitale se discute; à l'opposé, l'artériographie rénale peut être normale au cours d'une P.A.N. authentique (79). En outre, la pratique de cet examen n'est peut-être pas inoffensive dans une affection que certains ont attribuée à une hypersensibilité, en particulier aux produits iodés; un tel mécanisme a même été présumé dans le cas de Kaplan et coll. (79) qui décédait au lendemain d'une angiographie; enfin, celle-ci est contre-indiquée devant une insuffisance rénale patente. Il est donc prématuré de faire entrer cet examen dans la pratique courante, lorsqu'on soupçonne une maladie de Kussmaul.

Dans ces conditions, un prélèvement aux fins d'étude histologique est indispensable; mais il est souvent de réalisation pratique délicate.

Le meilleur moyen, du vivant du malade, est sans conteste la biopsie rénale, mais on hésite souvent à la faire chez des sujets hypertendus, insuffisants rénaux, atteints de troubles de l'hémostase (66). Si on la fait, elle n'a de valeur que lorsque le fragment étudié comporte les lésions artérielles caractéristiques de la maladie; sinon aucune conclusion formelle n'est permise (159,68,66). Dans notre série,

* Méthode du χ^2 corrigé

** Méthode exacte (144).

Tableau XXI - Corrélations entre les lésions artérielles ou glomérulaires et le type évolutif de la néphropathie (23 cas).

Lésions artérielles chroniques		Lésions artérielles aiguës	
Glomérulo-néphrite sévère et progressive			
5			5
Anurie immédiate			
8			1
Hypertension artérielle maligne		2	
Glomérulo-néphrite chronique			
	1		1*
Rétraction hyaline		Prolifération épithéliale	
Glomérulo-néphrite sévère et progressive			
2			8
Anurie immédiate			
5			4
Hypertension artérielle maligne		2	
Glomérulo-néphrite chronique			
			2

0,15 < p < 0,2 (1)

p > 0,2 (1)

$0,15 < p < 0,2 (1)$

$p > 0,2 (1)$

* sujet non décédé

(1) Les calculs statistiques ne concernent que les glomérulo-néphrites sévères et les néphropathies avec anurie immédiate.

ces lésions étaient présentes à l'examen de 3 biopsies; mais, dans un cas, l'existence d'une glomérulo-néphrite focale nérosante, sans atteinte artérielle décelable, n'a pas permis de lever le doute avant l'autopsie. Il est également souhaitable que la nécrose soit visible sur au moins plusieurs artères; la biopsie chirurgicale, en permettant de prélever un fragment de graisse péri-rénale, de muscle et de peau, apporte une garantie supplémentaire, pas toujours décisive.

La biopsie musculaire n'offre quelque chance de succès que si elle est dirigée par des symptômes neuro-musculaires; ainsi a-t-elle été positive dans l'un de nos cas. Faite à l'aveugle, elle est presque toujours négative (116); ceci est moins surprenant, si l'on remarque avec quelle inconstance est atteint le muscle strié : 5 % des cas pour Harrison (68); 30 % pour Rose et Spencer (137) et Maxeiner (102); mais 100 % pour Blankenhorn (19), qui exclut, il est vrai, des P.A.N., ce qu'il appelle les "angéites d'hypersensibilité" (cf. plus loin), dans lesquelles le muscle serait toujours indemne.

La biopsie d'un nodule sous-cutané nous a permis une fois de porter le diagnostic. Nous n'avons jamais eu recours à la biopsie testiculaire (77), qui nous semble passible des mêmes critiques que la biopsie musculaire et qui, de plus, est moins facilement acceptée; le pourcentage de réussite ne dépasse guère 20 %, mais serait sensiblement supérieur si l'attention est attirée par des douleurs ou une atrophie testiculaires (35).

V -- RAPPORTS DE LA P.A.N. AVEC L'HYPERTENSION ARTERIELLE, L'HYPERSENSIBILITE ET

L'INFECTION BACTERIENNE.

Trois aspects étiologiques ont été surtout discutés dans la littérature : l'hypertension artérielle, l'hypersensibilité et l'infection bactérienne; ils ont fait l'objet d'une mise au point soignée de Rose et Spencer (137).

L'analyse de nos 25 cas de P.A.N., précisons le d'emblée, ne nous a pas permis de prendre parti entre ces diverses éventualités, mais nous a suggéré un certain nombre de remarques.

1) L'hypertension artérielle.

De nombreuses constatations cliniques (174,180,11) et expérimentales (154,153,180) laissent penser qu'une P.A.N. peut venir compliquer une hypertension artérielle préexistante. On en a rapproché l'absence habituelle de lésions artérielles pulmonaires au cours de la P.A.N., la petite circulation n'étant pas intéressée par l'hypertension systémique (2), et, à l'opposé, la présence d'une angéite nécrosante dans les poumons de sujets ayant une hypertension pulmonaire (21), ou dans les vaisseaux mésentériques après chirurgie curative d'une coarctation de l'aorte (44).

Cependant, l'hypertension artérielle n'est constatée que dans un tiers à deux tiers des cas de P.A.N. et son installation est parfois tardive. La plupart des auteurs admettent ainsi que l'hypertension artérielle est plutôt conséquence que cause de la P.A.N. : les lésions cicatricielles occlusives des vaisseaux rénaux, par l'ischémie qu'elles entraînent en aval, seraient responsables de l'élévation de la pression artérielle (52,147,137), peut-être par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité rénine plasmatique (162).

L'analyse des relations entre l'hypertension et les lésions artérielles nous a montré que (tableau XXII) :

a) les sujets non hypertendus (12 cas) possèdent la même proportion de lésions artérielles, soit aiguës, soit chroniques; par contre, ils sont tous, sauf un, atteints de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire, habituellement diffuse.

b) les sujets ayant une hypertension artérielle ancienne, ou découverte dès le premier examen (9 cas), ont tous, sauf un, des lésions à plusieurs stades d'évolution et deux fois sur trois une glomérulo-néphrite non proliférative.

c) les cas dans lesquels l'hypertension est apparue en cours d'évolution (3 cas) correspondent, deux fois à des lésions vasculaires chroniques avec rétraction hyaline des glomérules, une fois à un aspect de glomérulo-néphrite proliférative diffuse avec lésions vasculaires aiguës.

Ces résultats rejoignent en partie ceux de Rose et Spencer (137) : l'hypertension artérielle accompagne l'évolution de la P.A.N. plus souvent qu'elle ne la précède *; les lésions artérielles chroniques sont plus fréquentes chez les hypertendus. Par contre, les lésions aiguës ne nous ont pas paru être la règle chez les non hypertendus puisque, sur une série relativement courte, elles n'atteignent que la moitié

* En réalité, cette assertion n'est vraie que si, dans les 7 cas où l'hypertension a été découverte dès le premier examen, elle ne précédait pas à coup sûr le début de la P.A.N. Une très forte présomption existe en faveur de cette hypothèse, en particulier en raison de l'absence de rétinopathie hypertensive, ou du caractère récent des anomalies oculaires. Mais nous ne pouvons l'affirmer avec certitude que si la normalité de la pression artérielle a été dûment notée avant le début des troubles; nous n'avons obtenu qu'une seule fois cette précision.

Tableau XXII - Corrélations entre l'hypertension artérielle et les lésions histologiques rénales (24 cas).

	Lésions vasculaires chroniques + rétraction hyaline (groupe 1)	Lésions vasculaires aiguës + prolifération épithéliale (groupe 2)	Lésions vasculaires chroniques + prolifération épithéliale (groupe 3)	Total
Formes sans hypertension artérielle	1	6	5	12
Formes avec hypertension artérielle	ancienn			2
	découverte dès le 1er examen	1 *	2	7
	apparue en cours d'évolution	1		3
Total	9	8	7	24

* sujet non décédé

Hypertension artérielle : pression diastolique $\geq$ 100 mm Hg

de ces sujets; autrement dit, des lésions chroniques, même diffuses et sévères, ne s'accompagnent pas nécessairement d'hypertension. Davson (38) avait d'ailleurs déjà noté que, dans 2 au moins de ses 5 formes "macroscopiques", la pression artérielle était strictement normale.

Sur une série plus vaste de 86 malades, Rose (138) ne trouve plus que 16 % de lésions chroniques chez les non hypertendus, contre 53 % à 79 % chez les hypertendus; la corrélation qui unit ces paramètres est, pour les auteurs, très significative. Nous n'avons pu confirmer ces faits (méthode du χ^2 corrigé : $p = 0,08$) (tableau XXIII), peut-être en raison du nombre trop faible de cas étudiés.

Une relation valable ne se dégage pas non plus entre l'hypertension et le calibre des artères rénales touchées (méthode du χ^2 : $p > 0,05$) (tableau XXIV). Par contre, il existe un rapport très satisfaisant entre pression artérielle et lésions glomérulaires : les sujets normotendus ont presque toujours des glomérules atteints par une prolifération épithéliale; l'image de rétraction hyaline, au contraire, se rencontre 2 fois sur 3 chez des hypertendus (méthode du χ^2 : $p < 0,01$) (Tableau XXV).

Les relations entre hypertension artérielle et P.A.N. restent controversées, comme nous l'avons déjà signalé. Les rares cas où une hypertension était indiscutablement première en date sont parfois considérés comme une entité différente. Ainsi Knowles (85) et Blankenhorn (19) les appellent P.A.N. "secondaires" par opposition aux P.A.N. "typiques", sans hypertension ni affection rénale sévère préalables. Dans la première variété, l'insuffisance rénale serait la règle, les lésions vasculaires seraient aiguës et frapperaient les très petites artères; ces lésions sembleraient modestes puisque, de l'avis des auteurs, seule une recherche très attentive permet de les trouver; elles sont distinguées de celles de la néphroangiosclérose maligne. Dans le second groupe, l'urémie serait absente, les vaisseaux affectés de plus grande taille et plusieurs stades évolutifs seraient visibles. Les fondements de cette nouvelle subdivision n'emportent pas la conviction.

Enfin, Rose et Spencer (137) estiment même que l'incidence d'une hypertension préexistante est probablement fortuite, et correspond à celle d'un échantillon de population comparable.

2) L'hypersensibilité

Certains ont cru remarquer que les formes aiguës de la P.A.N. succédaient volontiers

Tableau XXIII - Corrélations entre l'hypertension artérielle et le stade de l'atteinte artérielle rénale (24 cas).

	Sans hypertension	avec hypertension
Lésions artérielles aiguës	6	2
Lésions artérielles chroniques	6	10

$p > 0,05$ (χ^2 0,08)

Tableau XXIV - Corrélations entre l'hypertension artérielle et la topographie de l'atteinte artérielle rénale (24 cas).

	sans hypertension	avec hypertension
Lésions prédominant sur les artères interlobulaires et glomérulaires	8	6
Lésions prédominant sur les artères arciformes, interlobaires et lobaires	4	6

$p > 0,05$

Tableau XXV - Corrélations entre l'hypertension artérielle et les lésions glomérulaires (24 cas).

	sans hypertension	avec hypertension
Prolifération épithéliale	11	4
rétraction hyaline	1	8

$p < 0,01$

à l'administration de médicaments divers : pénicilline (16,170,158), sulfamides (92, 137), thiouracile et dérivés (96, 36, 136), sérums et vaccins (159), streptomycine (46), chloramphénicol (137), barbituriques (105), chlorpromazine (159), hydralazines (159), iodures (124), métaux lourds : bismuth (137) et or (105), quinidine (159), phényl-butazone (73), et même corticostéroïdes, en particulier lorsqu'ils ont été employés chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (17,152,143,109), de lupus érythémateux (109) ou même de maladie de Kahler (149). Ceci joint à la constatation de Rich (129) d'obtenir expérimentalement des lésions vasculaires voisines par injection de sérum hétérologue, a fait proposer de grouper ces formes aiguës sous le nom d'"angéites d'hypersensibilité" (181, 180, 85, 49) et, comme nous l'avons déjà signalé, d'en faire un cadre distinct de la P.A.N. Elles correspondraient plutôt à la forme "microscopique" de Davson, mais posséderaient certains caractères anatomiques particuliers : atteinte constante des veinules et des artérioles; absence de prédilection pour les bifurcations vasculaires; lésions glomérulaires de type plutôt "exsudatif" que prolifératif.

En fait, un rapport de cause à effet ne peut être raisonnablement soulevé que si plusieurs conditions préalables sont remplies : certitude que le début de la P.A.N. a été postérieur à l'administration de la drogue, poussées évolutives ou exacerbation des signes après chaque nouvelle prise du médicament, élimination d'une coïncidence fortuite. Une telle conjonction de faits est exceptionnellement réalisée, et le rôle déclenchant de la thérapeutique ne paraît vraisemblable que pour les 3 premiers médicaments cités ci-dessus.

Dans les autres cas, ou bien la drogue a été donnée alors que la P.A.N. évoluait déjà, comme dans certains maladies sériques présumées dont les symptômes correspondent en fait à ceux de la maladie de Kusanul (136), ou bien les lésions artérielles s'apparentent davantage aux angéites nécrosantes cutanées, telle la maladie trisymptomatique de Gougerot, par l'atteinte strictement limitée aux petits vaisseaux, l'inconstance des lésions viscérales, l'évolution favorable, hâtée sans doute par la corticothérapie (175,94). De tels cas, auxquels répondent certains accidents décrits récemment après traitement par le chlorothiazide et ses dérivés (18,84), ou par la guanéthidine (42), ont été rassemblés sous le nom de "vasculite allergique systémique" (94).

Nous avons tenté de relever avec soin les médicaments administrés chez tous nos sujets; il est souvent difficile d'obtenir cette précision quand la drogue a été donnée avant l'arrivée dans un centre hospitalier. Compte tenu de cette réserve, on peut constater dans la plupart des cas (tableau XXVI) que les médicaments ont été prescrits, non avant le début des symptômes, mais en raison du début ou de l'aggravation de la maladie. Ainsi, des sulfamides ont bien été pris par 2 malades, mais à un moment où des signes patents d'insuffisance rénale s'étaient déjà installés.

La fréquence avec laquelle une thérapeutique antibiotique a été employée est peut-être à rapprocher de la forte proportion d'antécédents infectieux, notamment des voies respiratoires supérieures, dans les semaines ayant précédé l'éclosion des troubles (tableau XXVII). On rejoint là la préoccupation de Rose qui constate, chez le 1/4 de ses sujets, la précession d'une infection respiratoire, notamment à streptocoque hémolytique, et presque toujours le traitement de celle-ci par des sulfamides ou des antibiotiques; il est alors impossible de dissocier la responsabilité de ces 2 facteurs éventuels.

En somme, si le rôle de l'hypersensibilité paraît parfois vraisemblable à la lecture de certaines observations (92,124,98,159), il est rarement convaincant et, en tous cas, ne saurait servir actuellement de base solide à un dénombrement nosologique.

Rappelons que Goldberger (58) a proposé une théorie synthétique, où hypertension et hypersensibilité seraient toutes deux en cause; il suppose que le rein altéré serait incapable d'inhiber l'hyperaldostéronémie de ces sujets, et l'œdème de la paroi artérielle, qui en résulterait, serait le maillon pathogénique initial. Ni la clinique, ni l'expérience n'ont, jusqu'à présent, apporté la moindre preuve à ces allégations.

Rien n'autorise non plus à accorder quelque crédit à un mécanisme auto-immun, que Mellors et Ortega (103) avaient cru déceler expérimentalement, en notant, par la technique d'immuno-fluorescence, la fixation d'anticorps anti-gamma-globulines dans les artères d'un sujet atteint de P.A.N.; on sait, depuis, que ces malades possèdent dans leur sérum un facteur non spécifique, précipitant les gamma-globulines, et que celles-ci sont partie constituante des antigènes vasculaires (119,115).

Chez l'homme, la seule observation méritant mention est celle d'un sujet porteur de multiples anomalies immunologiques, toutes retrouvées dissociées chez plusieurs membres de la fratrie, et dont la sœur est décédée d'une P.A.N. certaine (51).

Tableau XXVI - Traitements administrés (sur 24 cas).

	Dans le mois qui a précédé l'éclosion des manifestations rénales.	Pendant l'atteinte rénale	
		avant l'amurie *	pendant l'amurie
Sulfamides		2	
Pénicilline	2	6 (+ 3)	5
Erythromycine		(+ 2)	1
Chloramphénicol	2	2 (+ 2)	4
Streptomycine	1	2 (+ 2)	
Colistine		2	1
Cortisone et dérivés	2	4 (+ 2)	4
Phényl-butazone	1	1	
A.C.T.H.		(+ 1)	1
Isoniazide + Acide PAS		1	
Tétracyclines	2	(+ 1)	
Néomycine (per os)		1	
Prométhazine		(+ 1)	
Véganine	1	1	
Acide acétyl-salicylique	1	1	

* Les chiffres entre parenthèses correspondent aux cas n'ayant pas comporté d'amurie.

Tableau XXVII - Antécédents infectieux dans le mois
précédant l'éclosion des manifestations
rénales (sur 24 cas).

	Nombre de cas
Angine	4
Sinusite ou otite	2
Abcès dentaires	1
Pneumopathie aiguë	2
Phlébite	1
Staphylococcie cutanée	1
Total	11 (45 %)

3) L'infection bactérienne

Si les résultats expérimentaux ont parfois, là aussi, suggéré l'importance d'une agression microbienne (83,25) ou virale (88) dans la production d'une angéite nécrosante, il est difficile de lui attribuer un tel rôle chez l'homme, même si on la constate assez souvent au début de la maladie (136,69,68). (Tableau XXVII).

VI - TRAITEMENT DES FORMES RENALES DE LA P.A.N.

Les seules possibilités de traitement actif se résument dans la corticothérapie. Celle-ci entraîne habituellement une amélioration sensible de l'état général, et une atténuation ou même une disparition des signes d'évolutivité de la maladie (127,128,12). La plupart des auteurs conseillent des doses de prednisone voisines de 1 mg/Kg/jour, poursuivies pendant de longs mois; une baisse prématurée de la posologie favoriserait les rechutes (169). L'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypertension doit inciter à la prudence; un régime désodé strict et un traitement hypotenseur seront associés.

L'efficacité de la corticothérapie sur les symptômes rénaux est beaucoup plus discutée. Cette médication a la réputation de stopper la progression des lésions vasculaires aiguës, mais aussi d'accélérer leur transformation en lésions cicatricielles, scléreuses (7,109), donc de favoriser les conséquences circulatoires qui en résultent : l'aggravation possible de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale. Il serait donc souhaitable, en théorie, d'instituer une corticothérapie précoce, alors que les lésions sont encore limitées, et au stade aigu (157).

L'existence d'une atteinte rénale, au début du traitement, est généralement considérée comme étant de mauvais pronostic.

Cependant, des survies appréciables ont été signalées; ainsi, dans une statistique récente (128), sur 13 sujets ayant une atteinte rénale au début du traitement, 7 vivaient encore 3 ans après, et chez l'un d'eux, l'insuffisance rénale avait régressé.

Les néphropathies glomérulaires sévères avec anurie n'ont jamais paru être améliorées (68); il en était ainsi dans tous nos cas, à l'exception d'un seul, où l'institution d'une corticothérapie a été suivie de la réapparition de la diurèse

et de la récupération d'une fonction rénale satisfaisante; 4 ans plus tard, il est toujours en vie (obs. n° 15).

De telles observations sont sans doute assez rares, et une amélioration spontanée (131,173) dont nous possédons plusieurs exemples (obs. n° 20 et 21) ne peut pas être éliminée.

D'ailleurs, l'effet des corticoïdes sur le pronostic à long terme paraît fort incertain, et les documents sont rares à ce sujet. L'une des meilleures études a été réalisée en Angleterre, sur l'instigation du Medical Research Council (128). Elle porte sur 40 malades atteints, semble-t-il, de formes chroniques de la maladie, et répartis en 2 groupes, traités et non traités. Si l'on ne considère que les sujets non hypertendus au départ, le pourcentage des survivants est un peu plus élevé au bout d'un an dans le groupe des traités (80 % contre 64 %); mais il est identique dans les deux séries au bout de trois ans, et devient nettement supérieur chez les non traités au bout de 5 ans.

D'autres observations sont nécessaires pour savoir si un traitement corticoïde prolongé est capable d'augmenter la durée de vie de ces sujets. Les mêmes remarques s'appliquent aux rémissions cliniques observées dans certaines P.A.N. traitées par la chloroquine ou ses dérivés (13,132).

CONCLUSIONS

25 formes rénales majeures de périartérite noueuse (P.A.N.) ont été observées entre 1956 et 1965 dans le service du Professeur Jean HAMBURGER, à l'hôpital Necker. Chez 22 sujets un examen anatomique complet a été fait; chez les autres, la biopsie rénale a conduit au diagnostic.

Les manifestations clinique d'atteinte rénale n'ont pas permis d'isoler un aspect spécifique. L'insuffisance rénale peut être précédée d'une hypertension artérielle (2 cas), d'une néphropathie chronique sans insuffisance rénale (2 cas) ou de signes extra-rénaux de maladie de Kussmaul (5 cas). Mais son installation se fait le plus souvent sans symptômes antérieurs (14 cas). L'atteinte rénale évolue ensuite, soit sous les traits d'une glomérulo-néphrite sévère et progressive, aboutissant à la mort en quelques semaines ou quelques mois (11 cas), la diurèse restant néanmoins conservée chez la moitié des sujets; soit sous ceux d'une néphropathie caractérisée par une anurie immédiate (9 cas); soit plus rarement, sous les apparences d'une glomérulo-néphrite chronique d'évolution prolongée (2 cas), ou enfin d'une hypertension artérielle maligne (2 cas).

Les manifestations extra-rénales de la maladie ont permis, dans 10 observations, de suggérer par leur groupement le diagnostic de P.A.N.. Les plus fréquentes ont été la fièvre, les arthralgies avec myalgies, l'amaigrissement. L'hypertension artérielle n'était présente que dans la moitié des cas. Plus inconstants ont été le purpura, l'éosinophilie, la rétinite dysorique, les nodules sous-cutanés.

La mort a été due le plus souvent à une complication extra-rénale, notamment cardio-respiratoire ou neurologique.

L'analyse histologique des reins a mis en évidence : a) des lésions artérielles, identiques à celles que l'on rencontre dans d'autres tissus ou organes, et définissant la maladie, bien qu'elles n'en soient pas spécifiques;

b) des lésions glomérulaires; ces dernières ont pu être classées en deux variétés principales, rarement associées entre elles : la rétraction hyaline du floculus, et la prolifération extra-capillaire diffuse (type "glomérulo-néphrite subaiguë") avec nécrose fibrinoïde.

Plus rarement, l'aspect réalisé est celui d'une glomérulo-néphrite chronique banale ou d'une glomérulo-néphrite segmentaire. Des lésions d'atrophie tubulo-interstitielle, tantôt diffuses, tantôt focales, sont souvent associées.

Une nécrose papillaire bilatérale ou une amyloïdose surajoutées ont été, dans deux cas, une surprise de l'examen anatomique.

Des corrélations anatomiques très significatives ont été mises en évidence.

1) La coexistence de lésions artérielles aiguës, chroniques et intermédiaires s'observe en association, tantôt avec les aspects de glomérules ischémiques (9 cas), tantôt avec une prolifération épithéliale glomérulaire, le plus souvent diffuse, ailleurs irrégulière ou encore segmentaire (7 cas).

2) Les lésions artérielles uniquement aiguës coexistent toujours avec une glomérulite proliférative (8 cas).

D'autre part, le calibre des artères atteintes n'est pas indifférent : plus il est petit, plus les lésions artérielles rénales sont au stade aigu; au contraire, ce calibre augmente-t-il, les lésions chroniques deviennent la règle. En outre, à des lésions glomérulaires prolifératives correspond, à deux exceptions près, une atteinte prépondérante des artérioles glomérulaires et interlobulaires; par contre, quand les artères de plus grande taille (interlobaires et lobaires) sont intéressées, l'image de rétraction hyaline ne manque jamais. Toutes ces corrélations sont statistiquement significatives.

Des corrélations anatomo-cliniques partielles ont pu être établies.

1) Lorsque les glomérules ont un aspect de rétraction hyaline, l'insuffisance rénale est habituellement précédée de symptômes rénaux ou extra-rénaux, et se révèle le plus souvent par une anurie immédiate.

2) Lorsque les lésions artérielles sont uniquement aiguës, l'insuffisance rénale est toujours le premier signe de la maladie et se traduit surtout par des manifestations rappelant celles d'une glomérulo-néphrite sévère.

Seul le caractère précoce ou retardé de l'insuffisance rénale est lié de façon significative au stade des lésions artérielles, ou au type de la glomérulopathie.

Enfin, les lésions artérielles chroniques n'ont pas de rapport étroit avec l'existence, au cours de la P.A.N., d'une hypertension artérielle. Elles se rencontrent plus souvent chez les hypertendus (10 fois sur 12), mais sont présentes chez la

moitié des normotendus (6 fois sur 12). Par contre, ceux-ci sont presque toujours atteints de glomérulite proliférative extra-capillaire, alors que, chez les hypertendus, l'image de rétraction hyaline se rencontre deux fois sur trois. Une relation statistique très valable unit ces derniers paramètres.

Le meilleur moyen de rattacher une néphropathie à la P.A.N., du vivant du malade, est sans conteste la biopsie rénale, faite de préférence par voie chirurgicale.

Aucune étiologie précise n'a été trouvée dans nos cas. L'hypertension artérielle, dont la responsabilité a été invoquée par certains auteurs, apparaît au cours de l'évolution de la P.A.N. plus souvent qu'elle ne la précède; en outre, elle est absente chez la moitié des sujets. Enfin, aucune cause médicamenteuse ni aucune infection bactérienne aiguë n'ont pu être retenues.

La corticothérapie a toujours paru inefficace, sauf peut-être dans un cas, où elle a été suivie d'une remarquable amélioration de la fonction rénale, mais aussi d'une hypertension artérielle durable et sévère. Il est prématuré de décider si les corticoïdes sont capables ou non d'augmenter la durée de vie de ces sujets.

O B S E R V A T I O N S

Obs. 1 = Mme All..., 71 ans.

Evolution clinique non connue.

Examen microscopique (1)

a) Lésions vasculaires de type aigu dans les reins où elles atteignent surtout les artères interlobulaires, parfois les artérioles glomérulaires; dans l'atmosphère péri-pyélique et péri-urétérale; dans le pancréas.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, avec lésions nécrotiques segmentaires et hyalinose de la moitié des glomérules.

c) Myocarde : infarctus récent, sans lésions artérielles visibles.
Péricardite fibrineuse.

Obs. 2 = Mr. Ass..., 31 ans, a, depuis 3 ans, une hypertension artérielle sévère. En janvier 1962, une perte de poids de 22 kilos fait découvrir une protéinurie de 2 à 3 mg/mn; l'azotémie est normale, la pression artérielle de 230/150 mm Hg. 3 mois après, une azurie s'installe progressivement, tandis que l'azotémie s'élève et que des douleurs abdominales et thoraciques diffuses apparaissent, avec hémoptysie, insuffisance cardiaque et oedème pulmonaire aigu terminal.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës et chroniques dans les reins, intéressant surtout les artérioles glomérulaires, très rarement les artères interlobulaires; dans les surrénales, le foie, le pancréas.

Hyalinose artériolaire, diffuse, du type rencontré dans les néphroangioscléroses malignes.

b) Glomérules : le plus souvent ils sont ischémiques (rétraction hyaline) avec hyalinose totale ("pain à cacheter ischémique") ou partielle du flocculus. Parfois, le flocculus, turgescent, est le siège d'une nécrose fibrinoïde segmentaire,

(1) Seules les lésions histologiques les plus importantes seront mentionnées ici.
Les constatations macroscopiques sont consignées dans le tableau VII.

avec ou sans prolifération épithéliale; les artérioles de ces glomérules ont très souvent une paroi nécrotique.

Quelques glomérules sont normaux; d'autres sont totalement sclérosés.

c) Lésions tubulo-interstitielles atrophiques, de type "ischémique", particulièrement nettes, distribuées en bandes irradiant vers la capsule. Sur l'un des prélèvements, un infarctus hémorragique récent à la jonction cortico-médullaire. Quelques micro-abcès.

d) Urétérite et cystite subaiguë ou chronique.

e) Nécrose ischémique pluri-focale du pancréas.

f) Myocarde : quelques foyers de sclérose du type ischémique; thrombose d'une artériole.

g) Poumons : emphysème lobulaire focal, alternant avec un épaissement fibreux de la paroi alvéolaire, des thrombi fibrinoïdes des capillaires septaux, et des dépôts fibrinoïdes intra-alvéolaires en voie d'organisation.

Obs. 3 = Michel BER..., 12 ans, ressent brusquement le 30 juillet 1958, des douleurs musculaires intenses du bras et de la jambe gauches, tandis que sa température s'élève à 38°. En quelques jours apparaissent un œdème de la face, des lombes, des membres inférieurs, et des douleurs lombaires bilatérales. Le 8 août, on découvre une protéinurie importante, avec oligurie; la pression artérielle est de 150/100 mm Hg. L'enfant est hospitalisé le 14 août, subfébrile, prostré, toujours algique. La diurèse est de 500 à 700 ml/24 h.; la protéinurie de 4 mg/mn, avec un syndrome néphrotique biologique sanguin; le débit urinaire des hématies dépasse 2 millions/mn; l'azotémie est de 3,40 g/l. Les signes d'atteinte rénale ne se modifient pratiquement pas jusqu'à la mort, qui survient 2 semaines après, dans un tableau d'insuffisance cardiaque avec O.A.P., soit 1 mois après l'éclosion des premiers symptômes.

Examen microscopique

a) Lésions artérielles de type aigu dans les reins, frappant presque toujours les artères interlobulaires, parfois les artérioles glomérulaires; dans les surrénales, la graisse péri-surrénalienne et péri-urétérale, le pancréas, le foie.

Quelques lésions intermédiaires, dans la graisse péri-surrénalienne et péri-pancréatique.

et cicatricielles dans l'atmosphère péri-urétérale, et peut-être le myocarde.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, avec lésions nécrotiques segmentaires des flocculus.

Obs. 4 = Mr. BOI..., 60 ans, a eu, depuis plus de 10 ans, plusieurs accès douloureux atteignant les genoux ou la région scapulaire, et des talalgies tenaces. A la fin du mois de mars 1963, apparaissent des polyarthralgies fébriles, frappant en quelques jours toutes les articulations, le rachis cervical, et s'accompagnant de signes inflammatoires locaux. Le 24 avril, on découvre une protéinurie à 0,5 mg/mn, une élimination urinaire de 800.000 hématies/mn, une réduction de la diurèse, une azotémie subnormale (0,40 g/l), pas d'hypertension artérielle. Puis une anurie s'installe et le malade meurt huit jours plus tard en oedème pulmonaire aigu avec état de mal convulsif.

Examen microscopique.

a) Lésions artérielles aiguës dans les reins (partie distale des artères interlobulaires ; parfois artéioles glomérulaires), dans la graisse péri-rénale, l'uretère, la vessie, la prostate, les vésicules séminales, l'épididyme, la capsule de Glisson, la rate, la plèvre viscérale, l'hypoderme.

Quelques lésions intermédiaires dans la prostate, et chroniques dans la prostate, l'épididyme, la vésicule biliaire, une branche d'une artère coronaire.

b) Glomérules : 1/10e d'entre eux est indemne ; le reste est atteint de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse et nécrosante.

c) Quelques foyers d'infarctus ischémique ou hémorragique des reins, surtout sous-corticaux, de répartition apparemment néphronique.

d) Poumons : nombreux infarctus hémorragiques limités, avec nécrose fibrinoïde des parois alvéolaires.

e) Coeur : l'une des valves mitrales possède, sur sa face pariétale, une zone nécrotique, granulomateuse, abactérienne.

Obs. 5 = Mr. BOU..., 68 ans, commence, à partir de juillet 1960, à maigrir et à se plaindre d'une dysurie. Le 3 septembre, il est hospitalisé pour une rétention d'urines, attribuée à un adénome prostatique, et l'on découvre alors une protéin

de 2 mg/mn, une urée sanguine à 3,20 g/l, une baisse de la diurèse, une pression artérielle à 185/100 mm Hg. L'oligurie se transforme rapidement en anurie, l'azotémie s'élève à 4,15 g/l, amenant à faire deux épurations extra-rénales. Décès au dixième jour de l'anurie.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles à tous les stades, mais surtout intermédiaires, dans les reins, où elles intéressent essentiellement les artères arciformes et interlobulaires, dans leur segment proximal, plus rarement les artères lobaires et interlobaires.

Lésions de type intermédiaire dans le pancréas et la rate, de type cicatriciel dans la rate.

b) Glomérules : la très grande majorité d'entre eux sont "ischémiques" : parfois le flocculus est totalement nécrosé, le plus souvent il affecte l'image de rétraction hyaline, en règle diffus, très rarement segmentaire.

Quelques glomérules sont le siège d'une prolifération extra-capillaire, avec ou sans nécrose fibrinoïde segmentaire; c'est à leur pôle que se rencontrent surtout les artérioles glomérulaires à paroi nécrotique.

c) Aux lésions ischémiques glomérulaires correspondent plusieurs foyers d'infarctus parenchymateux systématisés, soit d'ischémie totale avec nécrose, soit et surtout d'ischémie "partielle", notamment sous-capsulaire.

Obs. 6 = Mr. BRO... a 52 ans, lorsqu'en 1956, il commence à maigrir, à perdre l'appétit, à se plaindre de douleurs articulaires avec quelques phénomènes fluxionnaires. Quelques mois plus tard, en octobre 1956, un examen complet décèle une insuffisance rénale, avec azotémie à 1,50 g/l, une protéinurie à 1 mg/mn, une hématurie microscopique importante. Pression sanguine et fond d'œil sont normaux. Plusieurs nodules sous-cutanés sont découverts; la biopsie de l'un d'entre eux, comme la biopsie musculaire, permettront de porter le diagnostic de péri-artérite noueuse. L'insuffisance rénale progresse et le décès survient le 9 novembre.

Examen microscopique

a) Lésions artérielles aiguës dans les reins (surtout artères interlobulaires,

parfois artérioles glomérulaires), dans la graisse péri-rénale, la rate, la vessie, le muscle strié.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, avec nécrose totale ou segmentaire du floculus.

Obs. 7 = Mr. CLÉ... a une fonction rénale normale en 1958, vérifiée à l'occasion d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale. Celle-ci entraînera quelques mois plus tard une lobectomie supérieure gauche. En janvier 1963, à l'âge de 47 ans, se succèdent une pneumopathie aiguë fébrile, puis une angine. Début février, des oedèmes généralisés et une oligo-amurie se déclarent. Les urines contiennent des protéines en quantité notable, et l'azotémie est de 1,50 g/l. Pression artérielle et fond d'oeil sont normaux. Le diagnostic présumé est celui d'amylose rénale. Mais l'insuffisance rénale s'aggrave rapidement, l'amurie se confirme, et la mort survient le 5 mars.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans le rein, où elles n'affectent que les artères interlobulaires; dans la rate, l'estomac, la prostate et surtout dans le testicule.

b) Glomérulo-néphrite endo- et surtout extra-capillaire diffuse, avec nécrose segmentaire ou totale de la plupart des floculus.

c) Bronchiolite purulente bilatérale. Poumon gauche : atélectasie typique, ancienne, avec symphyse et épaissement pleural considérable; endartérite fibreuse segmentaire très marquée des artères pulmonaires. Poumon droit : endartérite fibreuse focale de quelques artérioles; l'une d'elles est le siège de dépôts fibrinoïdes.

Obs. 8 = Mme CON... 52 ans, se plaint depuis plusieurs années de myalgies et d'arthralgies fugaces, erratiques. Au cours de l'année 1958, elle a eu deux épisodes très fébriles, de brève durée, isolés, ayant cédé spontanément. En décembre 1959, un épisode grippal est suivi de troubles digestifs et d'asthénie tenace. 3 mois après, on constate une protéinurie de 1 à 2 mg/mn, une forte hématurie microscopique, une oligurie; l'urée sanguine est de 0,65 g/l. La pression artérielle est normale. En un mois, on assiste à l'aggravation progressive de l'insuffisance rénale, et le décès survient le 18 mai 1960.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës touchant principalement les artères interlobulaires du rein, dans leur segment distal, et les artérioles glomérulaires. Lésions aiguës dans la graisse péri-rénale, l'utérus, l'ovaire, les trompes, la vessie.

Une veine arciforme est le siège d'une nécrose avec un thrombus fibrinoïde en voie d'organisation.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, avec lésions nécrotiques, surtout segmentaires.

Obs. 9 = Mr. DEN... a 55 ans lorsqu'on découvre chez lui une hypertension notable; il n'y a alors pas de protéines dans ses urines et l'azotémie est normale. 3 ans après, en septembre 1959, l'état général s'altère considérablement. On découvre une protéinurie minime, l'urée sanguine est toujours normale. Le 29 novembre, Mr. D. est hospitalisé dans un état cachectique, avec des oedèmes généralisés et une insuffisance cardiaque globale. L'urée sanguine est à 2 g/l, la pression artérielle de 245/140 mm Hg. Le fond d'œil montre de nombreux exsudats cotonneux. Le décès survient le 7 décembre.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans la graisse péri-surrénalienne; de type intermédiaire au niveau des artères interlobulaires proximales, arciformes, interlobaires et lobaires du rein, et dans la musculature vésicale, la graisse péri-surrénalienne, le pancréas; enfin, lésions chroniques dans l'atmosphère péri-urétérale, le pancréas, les artérioles de la mésentère, et au niveau des artères rénales déjà mentionnées.

Hyalinose artériolaire diffuse, du type néphroangiosclérose.

b) Glomérules : presque tous les follicules présentent l'image de la rétraction hyaline, avec parfois de véritables "pains à cacheter ischémiques". Quelques glomérules sont normaux; d'autres, peu nombreux, sont totalement sclérosés.

c) Aspect scléro-atrophique du parenchyme rénal, avec nets renforcements en bandes. Petits foyers d'infarctus sous-corticaux, non hémorragiques.

Obs. 10 = Mme DEP..., 55 ans, sait que ses urines contiennent des protéines depuis 1946 et que sa pression sanguine maximale atteint 180 mm Hg depuis 1952. En octobre 1957 surviennent des douleurs articulaires accompagnées d'une fièvre continue à 38°. Un court traitement par la prednisone et la phényl-butazone est sans effet. L'altération croissante de l'état général entraîne un dosage d'urée qui est à 5 g/l. La diurèse est alors pratiquement nulle. La pression artérielle est de 180 - 90 mm Hg, sans altérations notables du fond d'œil. Une épuration extra-rénale abaisse transitoirement l'azotémie, mais la diurèse ne reprend pas et la mort survient moins de deux mois après la découverte des premiers symptômes.

Examen microscopique :

a) Lésions vasculaires à tous les stades dans la rate et les reins (artères interlobulaires proximales, arciformes, rarement interlobaires et lobaires); au stade aigu seulement dans le foie et le muscle strié; au stade cicatriciel dans la graisse péri-surrénalienne.

b) Rétraction hyaline de la majorité des flocculus. Pour certains d'entre eux, la hyalinose n'est que segmentaire; une nécrose fibrinoïde est exceptionnelle. Quelques glomérules sont le siège d'une prolifération épithéliale récente; d'autres sont en pain à cacheter.

c) Poumons : quelques foyers sous-pleuraux d'épaississement fibro-hyalin. Emphysème lobulaire focal.

Obs. 11 = Le jeune Yves DU..., 7 ans, est atteint vers le 15 décembre 1957 d'un syndrome aigu ressemblant de prime abord à un "purpura rhumatoïde" avec douleurs abdominales, hématurie, hématurie, purpura et arthralgies. Quelques jours plus tard, lors de son admission à l'hôpital, on découvre une protéinurie à 4 mg/mn, et une azotémie à 2 g/l. Une anurie progressive s'installe, l'urée sanguine s'élève jusqu'à 4,65 g/l, amenant à faire une épuration par le rein artificiel. Au bout d'une dizaine de jours, la diurèse reprend et l'azotémie se maintient spontanément aux alentours de 1,20 g/l. Mais l'état clinique continue à s'aggraver; la fièvre oscille entre 38° et 40°, les hémorragies intestinales, les poussées purpuriques et arthralgiques se répètent; des manifestations neurologiques : crises convulsives subintrantes, hémiparésie gauche, s'installent; ils précèdent de peu la mort, qui survient après 6 semaines de maladie.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans le rein (limitées aux artères interlobulaires), dans la vessie, la prostate, le foie, le pancréas; une seule lésion intermédiaire visible dans le rein et une autre dans la surrénale; une seule lésion cicatricielle dans le pancréas.

b) Glomérulo-néphrite proliférative essentiellement extra-capillaire et nécrotique, rarement endo-capillaire, avec volumineux dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux, de distribution le plus souvent segmentaire, respectant le 1/3 des glomérules.

c) Quelques foyers de nécrose ischémique des surrénales, bien limités, intéressant la totalité de la fasciculée et de la réticulée, mais respectant la glomérulée et la médullaire adjacente.

Obs. 12 = Mr. GOM..., 53 ans, ressent brutalement, vers le 15 septembre 1962, des douleurs abdomino-lombaires, tandis que la fièvre s'élève à 39°. Quelques jours après, on constate une élévation de l'azotémie à 0,90 g/l, une leucopénie à 3.600 GB/mm³, une image pulmonaire de type miliaire, qui entraîne un traitement antibactérien spécifique. Mais l'état général continue à s'altérer, la température oscille entre 38° et 40°, et le 20 novembre des oedèmes généralisés apparaissent, une oligurie s'installe; l'azotémie s'élève, sans hypertension ni anomalies du fond d'oeil, et la mort survient 3 mois après le début des troubles.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës uniquement localisées aux artères rénales interlobulaires et glomérulaires, parfois à quelques artères arciformes.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse avec nécrose segmentaire des flocculus.

c) En outre :

- rein gauche : kyste pyélogénique du pôle supérieur, avec corticale atrophique en regard. Nombreux petits adénomes papillaires sous-corticaux, calcifiés, bien limités.

- rein droit petit, atrophique, présentant les mêmes lésions vasculaires et glomérulaires que le rein gauche, mais une fibrose interstitielle diffuse et une atrophie tubulaire plus marquées (malformation congénitale probable).

Obs. 13 = Mr. HOD... a 36 ans, lorsque s'installe, en avril 1961, une polynévrite des membres inférieurs. La pression artérielle est alors de 160/100 mm Hg, l'azotémie de 0,40 g/l. 4 mois après, l'état général s'est altéré, une élévation thermique et un ictère avec gros foie apparaissent. Une insuffisance rénale est constatée (urée sanguine : 1,30 g/l); elle progressera rapidement, tandis que le tableau clinique s'enrichit de troubles psychiques, et que des nodules sous-cutanés sont palpés. La biopsie de l'un de ces nodules est négative. Une amurie précède de peu la mort le 10 septembre.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles uniquement cicatricielles, au niveau des artères interlobulaires, arquées, interlobaires et lobaires des reins, et dans les urstères, la prostate, les surrénales, le pancréas, le foie, le myocarde, le péricarde pariétal.

b) La très grande majorité des glomérules ont l'aspect de rétraction hyaline du flocculus. Seuls quelques glomérules restent normaux; d'autres sont en pain à cacheter.

c) Nécrose ischémique focale du parenchyme rénal, à sommet intercortico-médullaire et à base périphérique; ces zones sont parfaitement limitées.

d) Nombreux foyers de nécrose ischémique des surrénales, isolés ou confluent, corticaux ou cortico-médullaires.

e) Péricardite aiguë fibrino-leucocytaire, abactérienne.

Obs. 14 = Mr. JEH..., 37 ans, sait que sa pression sanguine était normale en décembre 1960. En février 1961, apparaissent des crises douloureuses épigastriques de type solaire, avec vomissements; la radiographie montre un élargissement du cadre duodénal; une laparotomie exploratrice confirme le diagnostic de pancréatite. En mai, le malade a maigri de plus de 20 kilos, la pression artérielle est de 160/100 mmHg. En août 1961, à l'occasion d'une rétention d'urines, on constate pour la première fois une protéinurie importante, et une azotémie à 2,50 g/l. Le fond d'oeil révèle alors la présence d'exsudats dysoriques réfringents, fins, sous forme de rétinite stellaire. Le 24 août apparaît un coma profond, sans signes de localisation, entraînant la mort 3 jours plus tard.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans les reins, la rate, le pancréas, le foie; intermédiaires dans les reins, les surrénales, la rate; surtout cicatricielles dans les reins, les surrénales, le testicule, la rate, le foie, le pancréas, le cœur.

Dans les reins, seules les artères de gros calibre (arquées, interlobaires et lobaires) sont frappées.

b) L'examen du parenchyme rénal permet de distinguer plusieurs lésions "ischémiques", d'intensité variable; leur netteté, sur cette préparation, mérite une description plus complète :

- infarctus anciens, dans lesquels les glomérules sont en pain à cacheter, au sein d'un tissu interstitiel fibreux dans lequel les tubes ont disparu;

- infarctus récents, où les glomérules sont, soit très "congestifs", soit nécrosés; l'interstitium n'est pas modifié;

- zones "d'ischémie relative", en bandes, particulièrement nombreuses et bien séparées du parenchyme voisin : les glomérules semblent rapprochés les uns des autres, et ont l'aspect des "pains à cacheter ischémiques"; l'interstitium est le siège d'une hyperplasie collagène discrète, finement fibrillaire, non inflammatoire; les tubes sont atrophiques.

Enfin, il existe quelques plages où le rein paraît tout-à-fait normal, hormis une perte relative de la granulation de certaines cellules tubulaires.

c) Pancréatite chronique, avec nombreux foyers de cyto-stéato-nécrose, dont certains sont récents et hémorragiques.

d) Foie : nécrose ischémique très étendue, de distribution centro-lobulaire.

e) Plusieurs infarctus myocardiques assez récents.

Cbs. 15 = Le jeune Yves KER..., 15 ans, ressent brusquement le 18 avril 1962, quelques jours après une angine, de vives douleurs lombaires gauches, associées à une pyrexie à 39°. Le 28 avril, ces symptômes persistent, tandis qu'on constate une protéinurie notable (3 à 5 mg/mn), une oligurie avec hématurie tantôt microscopique, tantôt macroscopique, une élévation de l'azotémie à 1 g/l, une hypertension à 210/100 mmHg. On note pour la première fois l'existence d'une splénomégalie modérée et d'un souffle systolique intense, mésocardiaque, correspondant probablement à une C.I.A.

Le 7 mai, l'azotémie atteint 3,10 g/l, et deux séances d'épuration extra-rénale seront entreprises. Une première biopsie rénale est faite le 12 mai : elle conclut en faveur d'une glomérulo-néphrite aiguë endocapillaire exsudative.

Du 16 au 31 mai, une corticothérapie est instituée, à raison de 1,5 mg/Kg/j. pendant quelques jours, puis à doses rapidement dégressives. Pendant ce traitement, on assiste à une reprise progressive et franche de la diurèse, qui atteint 3 litres le 21 mai, et restera normale pendant toute l'évolution ultérieure. 2 mois plus tard, l'azotémie est inférieure à 1 g/l, mais la pression sanguine reste élevée à 200/120. Une deuxième biopsie rénale révèle alors une sévère glomérulo-néphrite proliférative endo- et extra-capillaire, exsudative et nécrotique, et des lésions artériolaires au stade aigu.

3 ans après, en octobre 1965, on ne constate plus qu'une protéinurie modérée à 1 mg/mn, sans hématurie microscopique; l'azotémie est de 0,34 g/l, et les fonctions rénales globales sont à la limite inférieure de la normale. La vitesse de sédimentation est normale. Par contre, une sévère hypertension artérielle (235/165 mm Hg) domine la scène clinique et le fond d'œil est du stade II, sans rétinopathie.

Obs. 16 = Mr.KOZ... a 40 ans, en 1959, et n'a d'autre antécédent qu'une tuberculose pulmonaire ancienne et guérie, lorsqu'il voit apparaître plusieurs accès dyspnéiques paroxystiques asthmatiformes. En octobre 1962, il reste dyspnéique, commence à maigrir et la température s'élève de façon irrégulière. En février 1963, à l'occasion d'une affection bronchique, on découvre une protéinurie importante sans hématurie; l'azotémie est normale. Le 5 avril, Mr. K. se plaint de douleurs abdominales, et un examen complet révèle : 1) une protéinurie variable, entre 2 et 14 mg/mn avec des œdèmes et un syndrome néphrotique biologique franc; pas d'hématurie microscopique; 2) une azotémie à 2,80 g/l, avec une diurèse conservée; 3) une pression artérielle abaissée à 80/60 mm Hg; 4) une hypergammaglobulinémie. Le 23 avril, une oligo-anurie s'installe entraînant la mort une semaine plus tard.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles de P.A.N. typique, au stade aigu, n'atteignant que les artères interlobulaires des reins, la graisse péri-rénale et péri-pyélique, la rate et le testicule.

b) Amyloïdose avec :

- dépôts artériolaires diffus frappant les artérioles glomérulaires (et souvent les capillaires), les artères interlobulaires et arciformes, les artérioles des uretères, de la vessie, de la prostate, du testicule, de la graisse péri-surrénalienne, du foie, de la rate, du myocarde, des ganglions médiastinaux.

- dépôts parenchymateux dans les reins (glomérules dans leur presque totalité; vitrées tubulaires; interstitium, surtout médullaire), dans les surrénales, les corpuscules de Malpighi spléniques, les follicules ganglionnaires médiastinaux.

c) En plus de ces lésions, l'interstitium rénal possède un aspect évoquant une néphropathie interstitielle aiguë, avec traînées inflammatoires peuplées de polymorphonucléaires, et micro-abcès disséminés.

Cbs. 17 = Mlle LAH..., 66 ans, sait qu'en octobre 1962 l'azotémie, dosée systématiquement, était de 0,45 g/l. En janvier 1963, apparaît une phlébite superficielle d'un membre inférieur, traitée par des suppositoires de phényl-butazone. Le 9 février, sous traitement, survient une hématurie de moyenne abondance. L'azotémie est alors de 0,60 g/l, la pression sanguine normale. Des radiographies découvrent un ulcus de la face postérieure de l'estomac, et une gastrectomie subtotala est faite le 14 février. Les suites opératoires sont troublées par des vomissements, associés à des désordres électrolytiques, et le 21 février, l'azotémie est de 5,60 g/l. Dans les jours qui suivent, une oligo-anurie s'installe, et le décès survient après deux épurations extra-rénales.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans les reins, intéressant arciformes et artérioles glomérulaires, et dans les ovaires.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, avec nécrose fibrinoïde segmentaire des flocculus; nombreux pains à cacheter.

c) Nécrose papillaire parcellaire, bilatérale; chaque zone nécrotique est cernée par un liseré hémorragique.

d) Nombreux infiltrats inflammatoires, lymphoplasmatocytaires au niveau de l'interstitium rénal, à polymorphonucléaires dans la graisse péri-pyélique.

e) Myocardite interstitielle diffuse et oesophagite à polymucléaires éosinophiles.

f) Poumon : alvéolite oedémateuse avec congestion diffuse.

Obs. 18 = Mme MES... est hospitalisée en 1956, à l'âge de 60 ans, pour un purpura diffus, fébrile, associé à des oedèmes des membres inférieurs; le diagnostic porté alors est celui de purpura rhumatofide. En mai 1962 survient une sinusite avec otite, bientôt suivie d'arthralgies du poignet droit et du coude gauche, d'une fièvre à 38°, puis très vite de douleurs lombaires droites, avec oedème local, d'une hématurie macroscopique, de troubles digestifs. L'urée sanguine est de 0,60 g/l. Ces signes vont persister pendant un mois, puis s'installe une oligo-anurie; le 9 juin l'azotémie s'élève à 3,70 g/l, sans hypertension artérielle ni anomalies ophtalmologiques. Une expectoration hémoptoïque apparaît, associée à des infiltrats pulmonaires diffus. Deux séances de rein artificiel sont faites, mais la mort survient le 24 juin, dans un tableau de défaillance cardiaque, après 15 jours d'anurie.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles aiguës dans l'utérus et les muscles psoas et grand droit de l'abdomen; aiguës et intermédiaires dans la rate et les reins, où elles frappent presque toutes les artères arciformes, interlobaires et lobaires (qui sont souvent thrombosées), parfois les grosses artères interlobulaires, exceptionnellement les artérioles glomérulaires; enfin, lésions à tous les stades dans la graisse péri-surrénalienne.

Quelques veines interlobulaires et arciformes contiennent des thrombi récents ou plus anciens.

b) Glomérules : la plupart sont le siège d'une prolifération extra-capillaire de répartition irrégulière : diffuse ou segmentaire, nécrotique ou non. D'autres présentent des lésions "ischémiques" pures (rétraction hyaline). Enfin, on note un certain nombre de reins à cacheter, et quelques glomérules tout-à-fait normaux. L'aspect est voisin de celui d'une glomérulo-néphrite "chronique".

c) Plusieurs foyers de nécrose "ischémique" tubulo-interstitielle.

Obs. 19 = Mme PAS..., 65 ans, se plaint en janvier 1958, de douleurs erratiques atteignant plusieurs articulations et la région dorsale. C'est à cette occasion qu'un examen complet découvre une azotémie à 2,70 g/l et que la malade est admise dans le service. La diurèse est à ce moment de 1000 ml/24 h. Il existe une hématurie microscopique de 200.000 hématies/mn, une protéinurie de 1 à 2 mg/mn, la pression artérielle est modérément élevée, à 160/100 mm Hg, avec un fond d'oeil normal. Les examens faits pour rechercher l'étiologie de cette insuffisance rénale restent sans résultat. L'azotémie s'élève jusqu'à 4 g/l le 15 février; c'est alors que, de façon imprévue, la diurèse s'accroît progressivement, permettant à l'azotémie de redescendre en 6 semaines jusqu'à 0,50 g/l. Pendant les quinze mois qui suivent, Madame PAS... va reprendre une vie normale. L'azotémie oscille entre 0,50 et 1 g/l, mais l'état clinique est bon : on note seulement quelques arthralgies fugaces et mobiles. En septembre 1959, une asthénie, d'installation rapide, amène à faire un nouveau dosage d'urée : 2,20 g/l. La diurèse est encore satisfaisante, mais la concentration uréique urinaire s'abaisse au-dessous de 10 g/24 h. La pression artérielle s'élève à 200/120, toujours sans modification notable du fond d'oeil et sans rétinopathie. Cette fois, l'insuffisance rénale progresse inexorablement, et la mort survient le 18 octobre après une évolution globale de 18 mois.

Examen microscopique :

- a) Lésions artérielles aiguës et chroniques touchant les artérioles glomérulaires, les grosses artères interlobulaires ou la terminaison des arciformes. En outre, lésions aiguës dans l'uretère, la vessie, les ovaires, l'utérus, la rate, le foie; lésions cicatricielles dans les ovaires, l'utérus, la rate.
- b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire de répartition irrégulière. L'aspect évoque une glomérulo-néphrite "chronique", tous les aspects intermédiaires entre le glomérule normal et le glomérule totalement hyalinisé étant représentés; il s'y ajoute parfois une nécrose fibrinoïde partielle du flocculus.
- c) Poumons : infarctus massif, plurifocal, sans thrombose vasculaire visible; nombreux dépôts fibrinoïdes artériolaires au voisinage des foyers infarctés.

Obs. 20 = Mme PIE..., 46 ans, a présenté en 1939 une protéinurie gravidique qui aurait persisté après l'accouchement mais dont l'évolution ultérieure n'a pas été suivie. En avril 1958, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et d'arthralgies amène la découverte d'une protéinurie. En juin, on dose l'urée sanguine, elle est de 1,50 g/l. Un syndrome occlusif aigu entraîne une intervention chirurgicale d'urgence le 21 juin : il existe un hémopéritoine, l'appendice est gangrené. A la suite de cette opération, l'insuffisance rénale s'aggrave : l'azotémie atteint 3,50 g/l, bien que la diurèse soit conservée; la concentration uréique urinaire est voisine de 10 g/l. La protéinurie n'excède guère 1 mg/mn, l'hématurie microscopique est de 75.000/mn. A ce moment, la tension artérielle est normale, le fond d'œil présente des altérations du stade II. L'insuffisance rénale s'améliore lentement, mais on constate l'existence d'une multinévrite des quatre membres. Une rupture spontanée de la rate entraîne la mort le 12 juillet 1958.

Examen microscopique :

- a) Lésions artérielles peu nombreuses : une artère rénale arxiforme au stade aigu, quelques lésions intermédiaires et cicatricielles dans la gaine péricapsulaire et le grêle; deux lésions chroniques dans le pancréas.
- b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, exceptionnellement segmentaire, avec parfois nécrose fibrinoïde des parois du flocculus.

Obs. 21 = Mme POU... avait 31 ans lorsqu'en novembre 1956 apparaît un purpura des membres inférieurs. Cette éruption disparaît en quelques jours, mais durant les quinze mois qui suivent, huit autres poussées vont se produire, accompagnées ou non de fièvre et de douleurs articulaires. En mai 1958, une nouvelle poussée purpurique se complique de douleurs lombo-abdominales et de melaena. La malade est alors hospitalisée à Necker où l'on découvre une azotémie à 2,35 g/l. La maladie évolue dès lors rapidement avec un purpura diffus à poussées subintrantes, des arthralgies et des myalgies multiples, une fièvre continue et une cachexie progressive. Une multinévrite, une hypertension à 200/110 sans altération du fond d'œil, une insuffisance ventriculaire s'installent dans les semaines qui précèdent la mort. L'ensemble de la maladie a duré 18 mois, la poussée terminale 2 mois.

L'évolution de l'atteinte rénale est assez particulière. La protéinurie, nulle à l'entrée, a augmenté progressivement pour dépasser 1 mg/mn. Une hématurie micros-

copique importante a été constamment retrouvée. L'insuffisance rénale a évolué en deux temps. Initialement, une diurèse inférieure à 500 ml/24 h. avec une concentration uréique urinaire de 5 g/l, s'accompagnait d'une azotémie croissante jusqu'à 3,80 g/l. Une crise diurétique s'est alors produite, en coïncidence avec un cathétérisme urétéral bilatéral; une diurèse abondante et concentrée (urée urinaire : 30 g/l) a ramené en quelques jours l'urée sanguine autour de 1 g/l. Elle s'est maintenue à ce taux pendant 3 semaines avant de remonter au-delà de son chiffre initial, sans que la diurèse soit inférieure à 1000 ml/24 h. et l'élimination uréique à 15 g/24 h.

Examen microscopique :

a) Dans le rein, les artères interlobulaires, surtout les arciformes, parfois les interlobaires et lobaires, ont des lésions à tous les stades évolutifs.

En outre, on trouve des lésions aiguës dans la vessie, les surrénales, l'ovaire, le muscle strié; intermédiaires dans les surrénales et le pancréas; cicatricielles dans les surrénales, l'utérus, le foie, le cœur.

b) Presque tous les glomérules ont un flocculus rétracté et hyalin, certains sont en "pain à cacheter" ischémique.

c) Quelques foyers d'infarctissement hémorragique, sous-corticaux, des reins.

Obs. 22 = Mme QUE..., 65 ans, a, fin mai 1964, une sinusite maxillaire droite, secondaire à une avulsion dentaire, avec un oedème important de l'hémiface et une fièvre élevée, résistant au traitement antibiotique. L'état général s'altère progressivement, des arthralgies, des myalgies diffuses apparaissent, et l'urée sanguine, normale le 2 juin, atteint 2,25 g/l le 16 juillet. Madame Q... est alors dirigée sur l'hôpital Necker, où l'on constate qu'elle est amérique, et que ses urines ne contiennent ni protéines, ni hématies. La pression artérielle est normale. Une enquête soigneuse ne découvre aucune cause précise à cette amurie et la mort survient le 30 juillet au cours d'une deuxième séance d'épuration extra-rénale. Le fond d'œil, du stade II à l'entrée, s'est aggravé en quelques jours par une efflorescence d'exsudats et d'hémorragies péri-papillaires.

Examen microscopique : (ponction-biopsie post-mortem)

a) Lésions surtout aiguës, parfois chroniques, des artères interlobulaires;

les vaisseaux de plus gros calibre ne sont pas visibles sur ces prélèvements.

b) Plus de 100 glomérules sont visibles : les 4/5 ont l'image de rétraction hyaline; le reste est en "pain à cacheter" (non "ischémique").

c) Fibrose très inflammatoire de l'interstitium rénal, avec de nets renforcements focaux, notamment péri-glomérulaires; les cellules qui la composent comprennent des lymphocytes, des plasmocytes, et surtout des polymucléaires éosinophiles.

d) Plusieurs fragments de muscle strié et de foie sont normaux.

Obs.23 = Mme SIR..., 51 ans, a depuis longtemps des épisodes répétés d'infection urinaire, mais sait que ses urines ne contenaient pas de protéines en juillet 1964. Le 28 octobre apparaît un syndrome grippal avec fièvre élevée, frissons, céphalées, arthralgies; la diurèse est normale. Le 4 novembre, on découvre une protéinurie à 2 mg/mn, une azotémie à 0,80 g/l, et les urines diminuent de volume. Le 7 novembre, l'amurie est totale et Mme S. est adressée dans le service. L'enquête étiologique apparaissant entièrement négative, une ponction-biopsie rénale est faite le 19 novembre. Celle-ci révèle un aspect de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse avec de nombreuses plages nécrotiques des flocculus, associée à des lésions artérielles aiguës intenses de péri-artérite noueuse. Une corticothérapie est entreprise du 21 novembre au 8 décembre, sans aucun effet sur la diurèse. 4 séances d'épuration extra-rénale seront faites avant le décès, qui survient le 10 décembre, au terme de 6 semaines d'évolution.

Examen en microscopie optique (autopsie)

a) Lésions artérielles intermédiaires et cicatricielles dans les reins, la graisse péri-rénale, péri-surrénale, péri-urétérale et péri-colique; dans la vessie, le myocarde, le pancréas, les ovaires.

Plus aucune atteinte vasculaire aiguë n'est visible, notamment dans les reins, où les artères interlobulaires, parfois les arciformes distales, paraissent seules lésées.

b) Glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse, en fin d'évolution; tous les glomérules sont au même stade, en pains à cacheter, presque totalement hyalinisés; il ne persiste plus le moindre dépôt de substance fibrinoïde, alors que la biopsie rénale faite 21 jours avant la mort, montrait des lésions nécrotiques diffuses des flocculus.

Examen ultramicroscopique (biopsie rénale)

a) Aucune artériole n'est visible, les capillaires ont un aspect normal.

b) 3 glomérules sont presque totalement détruits par une prolifération importante des cellules épithéliales pariétales et des cellules intercapillaires, avec une hyalinose modérée.

Aucun dépôt de substance fibrinoïde visible.

Obs. 24 = Mlle VAL..., 37 ans, a depuis quelques années de nombreux abcès dentaires, ayant entraîné au moins une poussée fébrile et une sinusite maxillaire. Depuis un an, elle souffre également de furonculose. En juillet 1958, survient un anthrax de la jambe droite. Le 7 août, éclate un épisode fébrile à 39°5 avec frissons, douleurs lombaires bilatérales, hématurie macroscopique, et parotidite droite. Elle est alors hospitalisée. De nombreuses hémocultures sont faites; quelques unes laissent pousser un coccus Gram +. Puis surviennent un purpura disséminé et une insuffisance cardiaque congestive sans que la pression artérielle ait dépassé 160- 80 et sans atteinte du fond d'oeil. Surtout, dès son entrée, l'azotémie est trouvée à 2,10 puis 3 g/l; il n'existe pas alors de protéinurie mais une hématurie très importante, supérieure à 2.000.000 éléments/mn. Puis une diurèse abondante et concentrée entraîne une amélioration de l'insuffisance rénale, et l'urée s'abaisse à 1,15 g/l. Mais à partir du 20 août, la diurèse diminue, une protéinurie de 1 mg/mn apparaît. La progression de l'azotémie amène à faire une épuration extra-rénale, mais la mort survient quelques jours plus tard.

Examen microscopique :

a) Lésions artérielles à tous les stades dans les reins, où elles se cantonnent aux interlobulaires dans leur partie proximale, aux arciformes, et à quelques artères interlobaires; dans le coeur et la graisse péri-urétérale, le pancréas, la vessie.

b) Rétraction sans hyalinose des flocculus glomérulaires.

c) Inflammation focale de l'interstitium, au voisinage de granulomes péri-vasculaires.

d) Vastes plages de nécrose myocardique.

N.B.

La mère de Mlle VAL... est décédée 4 ans plus tard, à l'âge de 73 ans, de la même affection que sa fille, mais dans des circonstances un peu différentes. (1).

Elle se plaignait depuis plusieurs mois d'une diarrhée tenace, rebelle à tous les traitements symptomatiques institués, associée à une altération progressive de l'état général. Fin août 1962 apparaissent des algies cervico-occipitales fébriles, suivies d'une phlébite du membre inférieur gauche. Dans le sang, l'urée est à 0,75 g/l; il y a 13.000 leucocytes/mm³ dont 7 % d'éosinophiles. Un mois plus tard, des oedèmes généralisés se déclarent, et l'on constate une protéinurie faible.

Le 9 novembre, Mme V. est hospitalisée dans le service du Pr. MILLIEZ. L'évolution, au cours des 3 mois qui suivent, sera caractérisée par la ténacité du syndrome oedémateux, par des oedèmes pulmonaires aigus à répétition, une défaillance ventriculaire globale peu réductible, une cachexie rapide, tous troubles apparemment peu explicites. La diurèse n'est jamais inférieure à 500 ml, les urines ne contiennent que des traces de protéines, correspondant à une pyurie à colibacilles. L'urée sanguine reste à la limite supérieure de la normale, il n'y a pas d'hypertension artérielle. Les protides sanguins sont très abaissés, la sérum-albumine effondrée. Le décès survient le 16 février 1963 au cours d'un accès d'oedème pulmonaire aigu.

Constatations anatomiques

1) Macroscopiques :

Epanchement pleural bilatéral avec oedème pulmonaire. Pas de thrombose visible, ni intra-cardiaque, ni de l'artère pulmonaire ou de ses branches.

Gastrite hémorragique diffuse.

2) Microscopiques :

a) Lésions artérielles à tous les stades (surtout au stade aigu), atteignant les petites artères de la sous-muqueuse gastrique, les reins, le myomètre, l'atmosphère péri-surrénalienne, le foie. Myocarde et rate sont normaux.

b) Les glomérules sont normaux.

(1) Observation due à l'obligeance du Pr. Ag. LAGRUE, Sce du Pr. MILLIEZ, que nous tenons à remercier.

Obs. 25 = Mme CHE..., 55 ans, a eu en 1933 un syndrome polyarticulaire fébrile traité pendant plusieurs années par Atophan et salicylates. En novembre 1964, à l'occasion de douleurs de l'hypochondre droit, avec élévation thermique, on constate que ses urines contiennent de faibles quantités de protéines, mais il n'y a pas d'insuffisance rénale. Le 14 mai 1965, quelques jours après une angine, les douleurs sous-costales droites réapparaissent, associées à des lombalgies, des myalgies, une hématurie macroscopique. Il n'y a ni fièvre, ni réduction de la diurèse, mais la protéinurie est importante, et l'urée sanguine est à 1,80 g/l. Très rapidement, une anurie s'installe, des crises convulsives généralisées, puis un coma et une défaillance myocardique se déclarent. La pression artérielle s'élève à 200/100 mmHg, et l'examen ophtalmoscopique révèle des hémorragies rétinienne récentes, situées sous les vaisseaux. L'élévation de l'urée sanguine conduit à une épuration extra-rénale, après laquelle les troubles de la conscience disparaissent.

Le diagnostic de glomérulo-néphrite aiguë post-angineuse semble probable, mais l'anurie persiste. Finalement, une biopsie rénale est faite le 4 juin. Elle révèle des lésions glomérulaires prolifératives extra-capillaires et nécrotiques sévères associées à des lésions vasculaires de péri-artérite noueuse, au stade aigu. Le décès survient, en dehors du service, 3 semaines après l'installation de l'anurie.

Pas d'autopsie.

Etude ultramicroscopique (biopsie rénale)

a) les artérioles glomérulaires visibles sont presque totalement nécrosées. Les capillaires péri-tubulaires ont un aspect normal.

b) Les glomérules sont tous le siège de lésions importantes.

- prolifération des cellules épithéliales pariétales, formant des croissants épithéliaux, d'ailleurs peu volumineux.

- hypertrophie des cellules épithéliales viscérales, associées à des anomalies non spécifiques : disparition des pieds des podocytes, présence de microvillosités, richesse du cytoplasme en ergastoplasme, vacuolisation;

- prolifération des cellules intercapillaires, avec présence de dépôts hyalins à leur contact;

- très volumineux dépôts denses intra-endothéliaux, finement granulaires, dont les caractères rappellent ceux de la substance fibrinoïde.

- En outre, importants dépôts extra-cellulaires, de siège habituellement sous-membraneux.

- Un énorme dépôt obstrue entièrement la lumière d'un capillaire.

Les 3 sortes de dépôts ont une ultra-structure à peu près identique.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. J. HAMBURGER

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADLER R.H., NORCROSS B.M. et LOCKIE L.M.
"Arteritis and infarction of the intestine in rheumatoid arthritis".
- J. Amer. Med. Ass., 1962, 180, 922.
- 2 - ALARCON-SEGOVIA D. et BROWN A.L. Jr.
"Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides"
- Mayo Clinic Proc., 1964, 39, 205.
- 3 - ALLEN A.C.
"The kidney. Medical and surgical diseases".
- 1 vol., 583 p., New-York, 1951, Grune and Stratton éd.
- 4 - ARKIN A.
"A clinical and pathological study of periarteritis nodosa : a report of five cases, one histologically healed".
- Amer. J. Path., 1930, 6, 401.
- 5 - BACKMAN H.
"Studies on periarteritis nodosa with special reference to cardiac and renal involvement and possible aetiological factors".
- Acta Med. Scand., 1956, 154, 441.
- 6 - BAEHR G., KLEMPERER P. et SCHEFRIN A.
"A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis)".
- Amer. J. Med. 1952, 13, 591.
- 7 - BAGGENSTOSS A.H., SEICK R.M. et POLLEY H.F.
"The effect of cortisone on the lesions of periarteritis nodosa".
- Amer. J. Path., 1951, 27, 537.
- 8 - BALL J.
"Rheumatoid arthritis and polyarteritis nodosa".
- Ann. Rheumat. Dis., 1954, 13, 277.
- 9 - BALSLOV J.T. et JORGENSEN H.E.
"A survey of 499 patients with acute anuric renal insufficiency. Causes, treatment, complications and mortality".
- Amer. J. Med. 1963, 34, 753.

- 10 - BANGE F., FRITZ K.W. et DINTER W.
"Akutes nierenversagen durch Periarteriitis nodosa".
- Münch. Med. Wschr., 1965, 107, 375.
- 11 - BANK N.
"The relation of malignant hypertension to periarteriitis nodosa in humans".
- J. Mount Sinai Hosp., 1955, 22, 290.
- 12 - BARZEL U.S.
"Polyarteritis nodosa and hypertension : treatment with corticoids with complete remission".
- New-York J. Med., 1963, 63, 2263.
- 13 - BENHAMOU E., ALBOU A., CHICHE J.Cl., GRIGUER P. et SUDUCA P.
"Périartérite noueuse. Echec d'un traitement cortisonique prolongé. Succès immédiat de la Nivaquine".
- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, 71, 716.
- 14 - BENHAMOU E., ALBOU A., DESTAING F., FERRAND B. et BOINEAU N.
"Périartérite noueuse et maladie périodique".
- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1954, 70, 247.
- 15 - BERGER J. et de MONTERA H.
"Les glomérulo-néphrites focales nécrotiques chroniques".
- J. Urol. et Néphrol., 1964, 70, 122.
- 16 - BERNE R.M.
"An unusual sensitivity reaction to penicillin".
- New Engl. J. Med., 1950, 242, 814.
- 17 - BEVANS M., NADELL J., DEMARTINI F. et RAGAN C.
"The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis".
- Amer. J. Med. 1954, 16, 197.
- 18 - BJÖRNBERG A. et GISSLEN H.
"Thiazides : a cause of necrotizing vasculitis ?".
- Lancet, 1965 (2), 982.
- 19 - BLANKENHORN M.A. et KNOWLES H.C. Jr.
"Periarteriitis nodosa : recognition and clinical symptoms".
- Ann. Int. Med., 1954, 41, 887.
- 20 - BOYLAN R.C. et SOKOLOFF L.
"Vascular lesions in dermatomyositis".
- Arthr. Rheumat., 1960, 3, 379.

21 - BRAUNSTEIN H.

"Periarteritis nodosa limited to the pulmonary circulation".
- Amer. J. Path. 1955, 31, 837.

22 - BRON K.M., STROTT C.A. et SHAPIRO A.P.

"The diagnostic value of angiographic observations in polyarteritis nodosa".
- Arch. Int. Med., 1965, 116, 450.

23 - BRUNO M.S. et OBER W.B.

"Joint pain and oliguria. Clinicopathologic conference".
- New York J. Med., 1964, 64, 1732.

24 - BYWATERS E.G.L. et SCOTT J.T.

"The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis".
- J. Chron. Dis., 1963, 16, 905.

25 - CAMPBELL W.G. Jr. et SANTOS-BUCH C.A.

"Widely distributed necrotizing arteritis induced in rabbits by experimental renal alterations. II. Relationship of the arterial lesions to perirenal inflammation".
- Amer. J. Path., 1959, 35, 769.

26 - CAMPBELL W.C. Jr. et SANTOS-BUCH C.A.

"Widely distributed necrotizing arteritis induced in rabbits by experimental renal alterations. IV. Demonstration of decreased amount of thrombin clottable plasma protein during development of the arterial lesions".
- Amer. J. Path., 1965, 46, 71.

27 - CAMPBELL J.S. et YANG Y.H.

"Angiitis and amyloidosis in chemical carcinogenesis".
- Arch. Path., 1965, 79, 14.

28 - CHURG J. et STRAUSS L.

"Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa".
- Amer. J. Path., 1951, 27, 277.

29 - CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE :

"A case of rheumatoid arthritis with polyarteritis demonstrated at the post-graduate Medical School of London".
- Brit. Med. J., 1966, (1), 1027.

30 - CODY D.T.R. et WILLIAMS H.L.

"Cogan's syndrome".
- Laryngoscope, 1960, 70, 447.

31 - CONARD V. et GATEZ P.

"Hématome péri-rénal, complication d'une périartérite noueuse".
- J. Belge d'Urol., 1952, 20, 289.

32 - COOKE W.T., CLOAKE P.C.P., GOVAN A.D.T. et COLBECK J.C.

"Temporal arteritis : a generalized vascular disease".
- Quart. J. Med. 1946, 15, 47.

33 - CROSNIER J. et SLAMA R.

"Les lupo-erythémato-néphrites. II. - Diagnostic différentiel, nosologie et traitement".
- Presse Méd., 1960, 68, 371.

34 - CRUCHAUD A., BOUVIER C.A. et HUMAIR L.

"Les artérites nécrosantes par sensibilisation".
- Schw. Med. Wchnschr., 1960, 90, 258.

35 - DAHL E.V., BAGGENSTOSS A.H. et de WEERD J.H.

"Testicular lesions of periarteritis nodosa, with special reference to diagnosis".
- Amer. J. Med. 1960, 28, 222.

36 - DALGLEISH P.G.

"Polyarteritis nodosa after thiouracil".
- Lancet, 1952, (2), 349.

37 - DARMADY E.M., GRIFFITHS W.J., SPENCER H., MATTINGLY D., STRANAK F. et de WARDENER H.

"Renal tubular failure associated with polyarteritis nodosa".
- Lancet, 1955, (1), 378.

38 - DAVSON J., BALL J. et PLATT R.

"The kidney in periarteritis nodosa".
- Quart. J. Med., 1948, 17, 175.

39 - DAWSON D.L.

"Acute periarteritis nodosa with chronic glomerulo-nephritis".
- Arch. Path., 1959, 68, 651.

40 - DERINGER M.K.

"Necrotizing arteritis in strain BL/ De Mice".
- Lab. Invest., 1959, 8, 1461.

41 - DERINGER M.K.

"Amyloidosis in strain BL/Ly De mice".
- Proc. Soc. Exp. Med., 1965, 119, 94.

42 - DEWAR H.A. et PEASTON M.J.T.

"Three cases resembling polyarteritis nodosa arising during treatment with guanethidine".

-Brit. Med. J., 1964, (2), 609.

43 - DOLLBERG L., GARTY R., GEIFMAN M. et ROSENFELD J.

"Périartérite noueuse chez une malade avec fièvre méditerranéenne familiale".

-Dapim Refuim, 1965, 24, 408.

44 - DOWNING D.F., GROTZINGER P.J. et WELLER R.W.

"Coarctation of the aorta : the syndrome of necrotizing arteritis of the small intestine following surgical therapy".

- A.M.A. J. Dis. Child., 1958, 96, 711.

45 - DUCROT H., HABIB R. et de MONTERA H.

" Les formes rénales de la périartérite noueuse".

- Act. Néphrol. Hôp. Necker, 1 vol., Paris 1960,
Ed. Med. Flammarion, éd., p.185.

46 - EDGE J.R., FAZLULLAH S. et WARD J.

" Hypersensitivity angitis - Report of a case".

- Lancet, 1955, (1), 1153.

47 - EDWARDS J.E., PARKIN T.W. et BURCHELL H.B.

" Recurrent hemoptysis and necrotizing pulmonary alveolitis in a patient with acute glomerulo-nephritis and periarteritis nodosa".

- Proc. Mayo Clinic, 1954, 29, 193.

48 - EHRENREICH T. et OLMSTEAD E.V.

"Malignant hypertension following the administration of cortisone in periarteritis nodosa".

-A.M.A. Arch. Path., 1959, 52, 145.

49 - EKENGREN A. et RIEGER A.

" Spontaneous rupture of the kidney in periarteritis nodosa".

- Acta Chir. Scand., 1951, 121, 158.

50 - FAGER D.B., BIGLER J.A. et SIMONDS J.P.

" Polyarteritis nodosa in infancy and childhood".

- J. of Ped., 1951, 39, 65.

51 - FIALKOW P.J., FUDENBERG H. et EPSTEIN W.V.

" Acquired antibody hemolytic anemia and familial aberrations in gamma globulins".

- Amer. J. Med., 1964, 36, 188.

52 - FISHBERG A.M.

" Hypertension and nephritis".

- 1 vol., 5ème éd., 986 p., Londres, 1954, Baillière, Tindall and Cox, éd.

53 - FLEMING R.J. et STERN L.Z.

" Multiple intraparenchymal renal aneurysms in polyarteritis nodosa".

- Radiology, 1965, 84, 100.

54 - FONGI E.G., TEDESCHI A.M. et RIZZOLI E.

" Síndrome de Sjögren y periarteritis nodosa ".

- Rev. Asoc. Med. Argent., 1962, 76, 127.

55 - FORDHAM C.C., EPSTEIN F.H., HUFFINES W.D. et HARRINGTON J.T.

" Polyarteritis and acute post-streptococcal glomerulo-nephritis ".

- Ann. Int. Med., 1964, 61, 89.

56 - FRIEDBERG C.K. et GROSS L.

" P.A.N. associated with rheumatic heart disease ".

- Arch. Int. Med., 1934, 54, 170.

57 - GAIRDNER D.

" Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura)

- Quart. J. Med., 1948, 17, 95.

58 - GOLBERGER E.

" Etiology and pathogenesis of syndromes associated with periarteritis nodosa lesions. A unified theory ".

- Amer. J. Cardiol., 1959, 3, 656.

59 - GRIFFITH G.C. et VURAL I.L.

" Periarteritis nodosa : A correlation of clinical and post-mortem findings in 17 cases ".

- Circulation, 1951, 3, 481.

60 - GRUBER G.B.

" Zur Frage der periarteritis nodosa mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen und Nieren Beteiligung ".

- Virchow's Arch. f. Path., 1925, 258, 441.

61 - HAAS E.

" Über die rheumatische Genese einer generalisierten Gefässerkrankung mit Sjögren'schem Syndrom ".

- Arch. Path. Anat., 1951, 320, 264.

62 - HABIB R.

" Sur les aspects histologiques de la périartérite noueuse ".

- Ann. Méd., 1955, 56, 352.

63 - HABIB R.

" Rapports entre la périartérite noueuse, les autres artérites nodulaires et les maladies du collagène ".

- Ann. Méd., 1955, 56, 496.

64 - HABIB R.

" Communic. pers. ".

65 - HAMBURGER J.

" Les glomérulo-néphrites malignes ".

- In Entretiens de Bichat, 1 vol., Paris, 1965, Expansion Scient. éd., p. 231.

66 - HAMBURGER J., RICEET G., CROSNIER J., FUNCK-BRENTANO J.L., ANTOINE B., DUCROT H., MERY J.Ph. et de MONTERA H.

- Néphrologie, 2 vol., 1800 p., Paris, 1966, Ed.Méd.Flammarion éd.

67 - HARRIS A.W., LYNCH G.W. et O'HARE J.P.

" Periarthritis nodosa ".

- Arch. Int. Med., 1939, 63, 1163.

68 - HARRISON C.V., LOUGHRIDGE L.W. et MILNE M.D.

" Acute oliguric renal failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa ".

- Quart. J. Med., 1964, 33, 39.

69 - HEINLEIN H., VOILLAND W. et VOGEL K.

" Beitrag zur nosologie und pathogenese der periarthritis nodosa ".

- Zschr. Kreislauff., 1961, 50, 849.

70 - HEPPLESTON A.G.

" Renal papillary necrosis associated with necrotizing angitis and tubular necrosis ".

- J. Path. Bact., 1955, 70, 401.

71 - HEPTINSTALL R. et JOEKES A.M.

" Focal glomerulonephritis ".

- Quart. J. Med., 1959, 28, 329.

72 - HEPTINSTALL R.H. et JOEKES A.M.

" Focal glomerulonephritis ".

- Ciba Found. Symp., 1 vol. London, 1961, Churchill éd., p.194.

73 - HODGE P.R. et LAWRENCE J.R.

" Two cases of myocarditis associated with phenylbutazone therapy ".

- Med. J. Aust., 1957, 1, 640.

74 - HORN R.H. et ELLER E.L.

" Massive perirenal hemorrhage in periarteritis nodosa ".
- Ann. Int. Med., 1949, 30, 1060.

75 - HORNER B.A., HUNT J.C., KINCAID C.W. et de WEERD J.H.

" Perirenal hematoma secondary to intrarenal micro-aneurysms of periarteritis nodosa demonstrated radiographically ".
- Mayo Clin. Proc., 1966, 41, 169.

76 - JOHNSMANN R.J. et ZEEK R.

" Periarteritis nodosa in a week-old infant ".
- A.M.A. Arch. Path., 1954, 58, 207.

77 - JONES G.M. Jr.

" Periarteritis nodosa, with case reports ".
- Ann. Int. Med., 1942, 16, 920.

78 - KAMPMIER R.H. et SHAPIRO J.L.

" Diffuse and sometimes recurrent course of diffuse arteritis : observations and report of a patient observed for 21 years".
- Arch. Int. Med., 1953, 92, 856.

79 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et SIGAL R.

" Etude anatomo-clinique d'une périartérite noueuse chez une enfant de 7 ans. Mort brutale après une angiographie rénale ".
- Sem. Hôp. (Ann. Péd.), 1958, 34, 2787.

80 - KEMPER J.W., BAGGENSTOSS A.H. et SLOCUMB C.H.

" The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis ".
- Ann. Int. Med., 1957, 46, 831.

81 - KING B.G.

" The clinical diagnosis of periarteritis nodosa : report of four cases ".
- Ann. Int. Med., 1950, 32, 466.

82 - KIPKIE G.F.

" Possible role of infection in the production of periarteritis nodosa in hypertensive rabbits ".
- Arch. Path., 1950, 50, 98.

83 - KIPKIE G.F. et JOHNSON D.S.

" Possible pathogenic mechanisms responsible for human periarteritis nodosa ".
- A.M.A. Arch. Path., 1951, 51, 387.

- 84 - KJELLBO H., STAKEBERG H. et MELLGREN J.
" Possibly thiazide - induced renal necrotizing vasculitis ".
- Lancet, 1965, (1), 1034.
- 85 - KNOWLES H.C., ZEEK P.M. et BLANKENHORN M.A.
" Studies on necrotizing angitis - IV. Periarteritis nodosa and hypersensitivity angitis ".
- Arch. Int. Med., 1953, 92, 789.
- 86 - KUHLMACK B.
"The bleeding tendency in chronic renal failure".
- Acta Med. Scand., 1957, 157, 173.
- 87 - KUSSMAUL A. et MAIER R.
" Ueber eine bisher nicht beschrieben eigenthümliche arterienerkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht ".
- Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1866, 1, 484.
- 88 - LEADER R.W., WAGNER B.M., HENSON J.B. et GORHAM J.R.
" Structural and histochemical observations of liver and kidney in Aleutian disease of mink ".
- Amer. J. Path., 1963, 43, 33.
- 89 - LEVIN M.H., RIVO J.B., SCOTT W., FIGUEROA W.G., FRED L. et BARRETT T.F.
" The prolonged treatment of rheumatoid arthritis with cortisone and corticotropin ".
- Amer. J. Med., 1953, 14, 265.
- 90 - LEVITT S.M. et BURBANK B.
" Glomerulo-nephritis as a complication of the Schönlein - Henoch syndrome ".
- New Engl. J. Med., 1953, 248, 530.
- 91 - LEWIS J.H., ZUCKER M.B. et FERGUSON J.H.
" Bleeding tendency in uremia ".
- J. Hemat., 1956, 11, 1073.
- 92 - LICHTENSTEIN I. et FOX L.J.
" Necrotizing arterial lesions resembling those of periarteritis nodosa and focal visceral necrosis following administration of sulfathiazole. Report of a case ".
- Amer. J. Path., 1946, 22, 665.
- 93 - LUBOMUDROW W.E.
" Klinika i diagnostika uzielkowowo periarteriita ".
- Sow. Med., 1961, 9, 55.

- 94 - Mc COMBS R.P.
" Systemic " allergic " vasculitis ".
- J. Amer. Med. Ass., 1965, 194, 1059.
- 95 - Mc COMBS R.P., PATTERSON J.F. et Mc MAHON H.E.
" Syndromes associated with " allergic " vasculitis ".
- New Engl. J. Med., 1956, 255, 251.
- 96 - Mc CORMICK R.V.
" Periarthritis occurring during propylthiouracil therapy ".
- J. Amer. Med. Ass., 1950, 144 1453.
- 97 - Mc GRAE J.D. Jr.
" Perirenal hematoma secondary to polyarteritis nodosa ".
- Arch. Int. Med., 1959, 104, 421.
- 98 - Mc LETCHEE N.G., Mc DONALD R.M. et CUTTS J.H.
" Polyarteritis nodosa; report of a case with proof of drug allergy ".
- Canad. Med. Ass. J., 1957, 76, 213.
- 99 - MANDELBAUM J., AFTALION B., BRODY C.P. et HOFFMAN I.
" Polyarteritis with renal vein thrombosis ".
- New York J. Med., 1965, 65, 1790.
- 100 - MANDELBAUM I. et RADIGAN L.R.
" Spontaneous hemorrhagic rupture of the kidney associated with periarteritis nodosa ".
- Surgery, 1959, 45, 787.
- 101 - MARIE J., HENNEQUET A., WATCHI M. et SZEPEKOWSKI G.
" Périartérite noueuse chez le nourrisson".
- Sem. Hôp. (Ann. Péd.), 1961, 8, 26.
- 102 - MAXEINER S.R. Jr., Mc DONALD J.R. et KIRKLIN J.W.
" Muscle biopsy in diagnosis of periarteritis nodosa : evaluation ".
- S. Clin. North America, 1952, 32, 1225.
- 103 - MELLORS R.C. et ORTEGA L.G.
" Analytical pathology : III. New observations on the pathogenesis of glomerulo-néphritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man ".
- Amer. J. Path., 1956, 32, 455.
- 104 - MELTZER M., FRANKLIN E.G., ELIAS K., Mc CLUSKEY R.T. et COOPER N.
" Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity ".
- Amer. J. Med., 1966, 40, 837.

- 105 - MEYLER L., STOEL L., HOGWIND F., KODY A.N.F. et LOONSTRA T.
" Vascular reactions in drug allergy ".
- Acta Med. Scand., 1960, 167, 95.
- 106 - MILLER G., HOYT J.C. et POLLOCK B.E.
" Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome associated with lesions of polyarteritis nodosa ".
- Amer. J. Med., 1954, 17, 856
- 107 - MILLER H.G., PULVERTAFT R.J. et PLATT R.
" Discussion on periarteritis nodosa ".
- Proc. Roy. Soc. Med., 1949, 42, 497.
- 108 - MILLIEZ P., LAROCHE Cl., SAMARCO P., LAGRUE G. et KAPLAN J.C.
" Le rein des collagénoses ".
- J. Urol., 1959, 65, 101.
- 109 - MOSKOWITZ R.W., BAGGENSTOSS A.H. et SLOOMB C.H.
" Histopathologic classification of periarteritis nodosa : a study of 56 cases confirmed at necropsy ".
- Proc. Mayo Clinic, 1963, 38, 345.
- 110 - MOWREY F.H. et LUNDBERG E.A.
" The clinical manifestations of essential polyangiitis (periarteritis nodosa) with emphasis on the hepatic manifestations ".
- Ann. Int. Med., 1954, 40, 1145.
- 111 - MUHLER E.
" Sjögren-syndrom und periarteriitis nodosa ".
- Münch. Med. Wschr., 1961, 103, 504.
- 112 - NUZUM J.W. Jr. et NUZUM J.W.
" Polyarteritis nodosa. Statistical review of 175 cases from the literature and report of a "typical case ".
- A.M.A. Arch. Int. Med., 1954, 94, 942.
- 113 - O'DUFFY J.D., SCHERBEL A.L., REIDBORD H.E. et Mc CORMACK L.J.
" Necrotizing angitis : I. A clinical review of 27 autopsied cases ".
- Cleveland Clin. Quart., 1965, 32, 87.
- 114 - OSTRUM B.J. et SODER P.D.
" Periarteritis nodosa complicated by spontaneous perinephric hematoma : roentgenographic findings in 3 cases and a review of the literature".
- Amer. J. Roentgenol., 1960, 84, 849.

115 - PARONETTO F. et STRAUSS L.

" Immunocytochemical observations in periarteritis nodosa ".
- Ann. Int. Med., 1962, 56, 289.

116 - PATALANO V.J. et SOMMERS S.C.

" Biopsy diagnosis of periarteritis nodosa ".
- Arch. Path., 1961, 72, 1

117 - de la PAVA S., NIGOGOSYAN G. et PICKREN J.W.

" Fatal glomerulonephritis after receiving horse anti-human cancer serum ".
- Arch. Int. Med., 1962, 109, 391.

118 - PEARL M.A., CARVAJAL E. et Mc CRACKEN B.H.

" The renal aspects of the collagen diseases ".
- Amer. J. Med. Sc., 1963, 246, 84.

119 - PIOMELLI S., STEFANINI M. et MELE R.H.

" Antigenicity of human vascular endothelium : lack of relationship to the pathogenesis of vasculitis ".
- J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 241.

120 - PIRANI C.L., POLLAK V.E., MUEHROCKE R.C. et KARK R.M.

" Lupus nephritis ".
- Giba Found. Symp., 1 vol., London, 1961, Churchill éd., p.218.

121 - PLAUT A.

" Asymptomatic focal arteritis of appendix : 88 cases ".
- Amer. J. Path., 1951, 27, 247.

122 - PORTWICH F.

" Nephrotisches syndrom bei periarteriitis nodosa ".
- Med. Klin., 1965, 60, 1817.

123 - RALSTON D.E. et KVALE W.F.

" The renal lesions of periarteritis nodosa ".
- Proc. Mayo Clinic, 1949, 24, 18.

124 - RASMUSSEN H.

" Iodide hypersensitivity in the etiology of periarteritis nodosa ".
- J. Allergy, 1955, 26, 394.

125 - REIDBORD H.E., McCORMACK L.J. et O'DUFFY J.D.

" Necrotizing angitis : II. Findings at autopsy in twenty-seven cases".
- Cleveland Clin. Quart., 1965, 32, 191.

- 126 - REIDBORD H.E., SCHERBEL A.L., O'DUFFY J.D. et McCORMACK L.J.
" Necrotizing angitis. 3. Correlation of clinical findings with biopsy evidence in thirty-one patients.
- Cleveland Clin. Quart., 1966, 33, 13.
- 127 - Report to the Medical Research Council by the collagen diseases and hypersensitivity panel.
" Treatment of polyarteritis nodosa with cortisone : results after one year ".
- Brit. Med. J., 1957, (1), 608.
- 128 - Report to the Medical Research Council by the collagen diseases and hypersensitivity panel.
" Treatment of polyarteritis nodosa with cortisone : results after 3 years".
- Brit. Med. J., 1960, (1), 1399.
- 129 - RICH A.R. et GREGORY J.E.
" Experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity ".
- Bull. Johns Hopk. Hosp., 1943, 72, 65.
- 130 - RICH A.R.
" Studies in hypersensitivity ".
- Canad. Med. Ass. J., 1958, 78, 163.
- 131 - RICHARDSON J.
" Connective Tissue Disorders ".
- 1 vol., Oxford, 1963, Blackwell Sc. éd., 252 p.
- 132 - RICHEL G.
" Communication personnelle ".
- 133 - RICHEL G. et HABIB R.
" Les localisations rénales de la périartérite noueuse ".
- J. Urol., 1959, 65, 177.
- 134 - RIGDON R.H., TURNER R.A. et FOLSE D.S.
" Spontaneously occurring amyloidosis in the duck. A histologic study ".
- Amer. J. Path., 1964, 44, 42 a.
- 135 - ROBERTS F.B. et FETTERMAN G.H.
" Polyarteritis nodosa in infancy ".
- J. of Ped., 1963, 63, 519.
- 136 - ROSE G.A.
" Infections and their treatment in the aetiology of polyarteritis nodosa".
- Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 289.

- 137 - ROSE G.A. et SPENCER H.
" Polyarteritis nodosa ".
- Quart. J. Med., 1957, 26, 43.
- 138 - ROSE G.A.
" The natural history of polyarteritis ".
- Brit. Med. J., 1957, (2), 1148.
- 139 - ROSE M.H., LITTMANN D. et HOUGHTON J.
" Polyarteritis nodosa : a clinical and pathological study and report of 6 cases ".
- Ann. Int. Med., 1950, 32, 1114.
- 140 - ROYER P., HABIB R. et MATHIEU H.
" Problèmes actuels de néphrologie infantile ".
- 1 vol., Paris, 1963, Ed. Méd. Flammarion, éd., pp. 93 et 173.
- 141 - SARRE H.
" Nierenkrankheiten ".
- 1 vol. 555 p., Stuttgart, 1959, Georg Thieme Verlag, éd.
- 142 - SCHICK R.M., BAGGENSTOSS A.H. et POLLEY H.F.
" The effect of cortisone and A.C.T.H. on P.A.N. and cranial arteritis : preliminary report ".
- Proc. Mayo Clinic, 1950, 25, 135.
- 143 - SCHMID F.R., COOPER N.S., ZIFF M. et Mc EWEN C.
" Arteritis in rheumatoid arthritis ".
- Amer. J. Med., 1961, 30, 56.
- 144 - SCHWARTZ D.
" Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes ".
- 1 vol., Paris, 1963, Ed. Méd. Flammarion, éd., p.97.
- 145 - SELYE H. et BOIS P.
" The hormonal production of nephrosclerosis and periarteritis nodosa in the primate ".
- Brit. Med. J., 1957, (1), 183.
- 146 - SHNEIDER M.S., GOLDMAN P.S.
" O Camefinom ouzelkovom periarterite ".
- Sovet. Med., 1961, 25, 141.
- 147 - SIEGENTHALER W. et ISLER U.
" Klinische und pathologisch-anatomische beobachtungen bei einem Fall von Periarteriitis nodosa ".
- Schweiz. Med. Wschr., 1956, 86, 355.

148 - SIEGLER A.M. et SPAIN D.M.

- " Polyarteritis nodosa and pregnancy ".
- Clin. Obstet. Gynec., 1965, 8, 322.

149 - SKOOG W.A. et ADAMS W.A.

- " Metabolic balance study of a patient with multiple myeloma treated with dexamethasone ".
- Amer. J. Med., 1963, 34, 417.

150 - SLAMA R. et HABIB R.

- " La néphropathie du purpura rhumatoïde ".
- Act. Néphrol. Hôp. Necker, 1 vol., Paris, 1962, Ed. Méd. Flammarion, éd., p. 183.

151 - SLAMA R., MAURAT J.P. et de MONTERA H.

- " Les glomérulo-néphrites malignes ".
- Act. Néphrol. Hôp. Necker, 1 vol. Paris, 1961, Ed. Méd. Flammarion éd., p.65.

152 - SLOCUMB C.H., POLLEY H.F. et WARD L.E.

- " Diagnosis, treatment and prevention of hypercortisonism in patients with rheumatoid arthritis ".
- Proc. Mayo Clinic, 1957, 32, 227.

153 - SMITH C.C. et ZEEK P.M.

- " Studies on periarteritis nodosa.II. The role of various factors in the etiology of periarteritis nodosa in experimental animals ".
- Amer. J. Path., 1947, 23, 147.

154 - SMITH C.C., ZEEK P.M. et Mc GUIRE J.

- " Periarteritis nodosa in experimental hypertensive rats and dogs ".
- Amer. J. Path., 1944, 20, 721.

155 - SPEAR G.S.

- " Conjoint clinic on renal biopsy. Perspective and clinicopathological correlations ".
- J. Chron. Dis., 1965, 18, 133.

156 - STAROBINSKI - SIRMAN J.H.

- " Périartérite noueuse et macroglobulinémie ".
- Schweiz. Med. Wschr., 1963, 93, 669.

157 - STRAUSS M.B. et WELT L.G.

- " Diseases of the kidney ".
- 1 vol., 1034 p., Boston, 1963, Little, Brown and Co ed.

158 - SURDAKOWSKI A.Z.

" Periarteritis nodosa due to penicillin ".
- New York J. Med., 1954, 54, 388.

159 - SYMERS W.St.C.

" The occurrence of angitis and of other generalized diseases of connective tissues as a consequence of the administration of drugs ".
- Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55, 20.

160 - TAYLOR A.W. et JACOBY N.M.

" Acute polyarteritis nodosa in childhood ".
- Lancet, 1949, (2), 792.

161 - TRAEGER J. et FRIES D.

" Les manifestations rénales de la périartérite noueuse ".
- Rev. Lyon. Méd., 1958, 7, 399.

162 - TU W.H.

" Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension ".
- Circulation, 1965, 31, 686.

163 - VARAY A., MALLARME J., HARTMANN L., ORCEL L., ROLLAND J., BLERY M. et MENACHE (Mlle).

" Cryoglobulinémie au cours d'une périartérite noueuse avec purpura, hypertension artérielle et hépatomégalie. Etude clinique, biologique et anatomique ".
- Presse Méd., 1963, 71, 763.

164 - VARRIALE P., MIYARES FUSCO J., ACAMPORA A. et GRACE W.

" Polyarteritis nodosa in pregnancy ".
- Obstet. Gynec., 1965, 25, 866.

165 - VOGEL K.H.

" Die Periarteritis nodosa und ihre Verlaufsformen. II. Klinischer Teil ".
- Med. Welt., 1961, 45, 2392.

166 - VOLLAND W.

" Periarteritis nodosa mit atypischer amyloidose nach luischer infektion ".
- Beitr. Path. Anat. Allg. Path. 1935, 96, 81.

167 - WAINWRIGHT J. et DAVSON J.

" The renal appearances of the microscopic form of periarteritis nodosa ".
- J. Path. Bact., 1950, 62, 189.

168 - WALTON E.W.

" Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis)".
- Brit. Med. J., 1958, (2), 265.

169 - de WARDENER H.E.

" The kidney : an outline of normal and abnormal structure and function ".
- 1 vol., 2ème éd., 374 p., Boston, 1961, Little, Brown and Co, éd.

170 - WAUGH D.

" Myocarditis, arteritis, and focal hepatic, splenic and renal granulomas
apparently due to penicillin sensitivity ".
- Amer. J. Path., 1952, 28, 437.

171 - WAUGH D. et FREI J.

" Pulmonary arteritis, glomerulonephritis and congenital heart disease :
an unusual triad ".
- A.M.A. Arch. Path., 1960, 69, 427.

172 - WHITE F.N. et GROLLMAN A.

" Experimental periarteritis nodosa in the rat ".
- Arch. Path., 1964, 78, 31.

173 - WIECKO W., NARTOWICZ E. et DOMANIEWSKI J.

" La périartérite noueuse ".
- J. Méd. Lyon, 1966, 47, 785.

174 - WILENS S.L. et GLYNN J.

" Hypertensive and non hypertensive periarteritis nodosa ".
- Arch. Int. Med., 1951, 88, 51.

175 - WINKELMANN R.K. et DITTO W.B.

" Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angitis :
study of 38 cases ".
- Medicine, 1964, 43, 59.

176 - WOLFGARTEN M. et MARGAREY F.R.

" Vascular fibrinoid necrosis in hypertension ".
- J. Path. Bact., 1959, 77, 597.

177 WOMACK R.K. et MATHEWS W.R.

" The renal manifestations of periarteritis nodosa ".
- J. of Urol., 1948, 59, 733.

178 - YANG Y.H.

" Polyarteritis nodosa in laboratory rats ".
- Lab. Invest., 1965, 14, 81.

179 - ZEEK P.M.

" Periarteritis nodosa : a critical review ".
- Amer. J. Clin. Path., 1952, 22, 777.

180 - ZEEK P.M.

" Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angitis ".
- New Engl. J. Med., 1953, 248, 764.

181 - ZEEK P.M., SMITH C.C. et WEETER J.C.

" Studies on periarteritis nodosa.III. The differentiation between the
vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity ".
- Amer. J. Path., 1948, 24, 889.

